

WÜRZBURG

THESIS

1967

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

ÜBER DEN EINFLUSS DES PROGESTERONS
AUF DIE LEISTUNG UND ELEKTRISCHE AKTIVITÄT
DES RATTENUTERUS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karlheinz Georg Dietl
aus Würzburg

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Würzburg 1967

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

ÜBER DEN EINFLUSS DES PROGESTERONS
AUF DIE LEISTUNG UND ELEKTRISCHE AKTIVITÄT
DES RATTENUTERUS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karlheinz Georg Dietl
aus Würzburg

Würzburg 1967

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Mosler

Korreferent: Professor Dr. med. H. Schwalm

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 11. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
A. Zur Geschichte des Progesterons	
1. Die Entdeckung des Progesterons	1
2. Über die Wirkung des Progesterons	3
3. Progesteronderivate	5
B. Über die Progesteronwirkung am Myometrium	
1. Der Progesteroneinfluß auf das Myometrium bei verschiedenen Tierspezies	7
2. Progesteron und die Erhaltung und Ver- längerung der Schwangerschaft	9
3. Zur Problematik der Progesterontherapie	10
4. Zum Wirkungsmechanismus des Progesterons in vivo	14
5. Der Progesteroneffekt in vitro	17
C. Die Elementarbegriffe der elektrischen Erregung	
1. am quergestreiften Muskel	20
2. am glatten Muskel der Gebärmutter	22
Methode	23
I. Versuchsreihe	
Aufzeichnungen der Kontraktionen der Längsmusku- latur in der Magnus-Kehrer-Apparatur	25
II. Versuchsreihe	
Registrierung der Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur und der Aktionspotentiale bei verschiedenem Füllungsvolumen	27
1. Zur Messung der Kontraktionen der Längs- muskulatur	28

2. Zur Messung der Kontraktionen der Ring-	
muskulatur	28
3. Zur Messung der elektrischen Aktivität	31
III. Versuchsreihe	
Die Kontraktionen der Längsmuskulatur bei	
elektrischer Reizung	33
Ergebnisse	35
I. Versuchsreihe	
Die Aufzeichnung der Kontraktionen der Längs-	
muskulatur in der Magnus-Kehrer-Apparatur	
A. Der Einfluß von Progesteron (Reinsubstanz)	35
1. auf die Spontankontraktionen	35
2. auf die Kontraktionen bei verschiedenen	
Oxytocinkonzentrationen	36
3. bei ständiger Oxytocinstimulierung	37
4. im Albumin-haltigen Milieu	39
B. Der Einfluß von Proluton ^R i.v., Urethan und	
Propylenglykol	39
II. Versuchsreihe	
Der Einfluß der Dehnung auf den Rattenuterus	
A. Die spontanen Kontraktionen	40
1. Die Aktionspotentiale	40
2. Die Kontraktionen der Längs- und Ring-	
muskulatur	43
B. Die Dehnung der Uteruswand als Kontraktionsreiz	44
1. Die Wehenfrequenz	45
2. Das Auswurfvolumen	46

	Seite
3. Der Druckanstieg während der Wehe	47
4. Die Leistung des Uterus	47
5. Die Aktionspotentiale	48
C. Die Progesteronwirkung bei Dehnung des Uterusmuskels	49
1. Leistung und Aktionspotentiale des spontan arbeitenden und des oxytocinstimulierten Uterus bei konstantem Füllungsdruck	49
2. Leistung und Aktionspotentiale des spontan arbeitenden Uterus bei variablem Füllungs- volumen	50
III. Versuchsreihe	
Die Kontraktionen der Längsmuskulatur bei elek- trischer Reizung unter Progesteroneinwirkung	53
Diskussion	54
A. Zur Elektrophysiologie und Physiologie des nicht- graviden Rattenuterus	
1. Die Aktionspotentiale	54
2. Die Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur	56
3. Die Leistung des Rattenuterus	58
4. Die Dehnung der Uteruswand	61
B. Progesteron in seiner Wirkung auf das Myometrium	63
Zusammenfassung	84
Abbildungen	
Literaturverzeichnis	I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0156

E I N L E I T U N G

A. Zur Geschichte des Progesterons

1. Die Entdeckung des Progesterons

Über die Wirkung des Progesterons am Myometrium besteht heute oft Unklarheit. Deswegen soll versucht werden, an Hand der geschichtlichen Entwicklung die Problematik zu umreißen.

Um die Jahrhundertwende stellte FRAENKEL (1903, 1910) zum ersten Mal die bedeutende Tatsache fest, daß das Corpus luteum zur Erhaltung der Schwangerschaft notwendig ist. Exstirpierte er das Corpus luteum aus dem Ovar des Kaninchens, so traten alsbald Wehen auf, die zu einem Abort führten. Jedoch war er noch nicht imstande, diese Beobachtung auf irgendeine Weise erklären zu können. Erst die beiden Brüder GUTTMACHER brachten 1921/22 im Laboratorium von CORNER den Gelbkörper in Beziehung zur Ruhigstellung der Uterusmuskulatur. Ebenfalls ein Student im Laboratorium von CORNER, nämlich KEYE untersuchte daraufhin in vitro die Kontraktionen des Myometriums des Schweines in Abhängigkeit von den verschiedenen Zyklusphasen. Er kam zu dem Ergebnis, daß unter Oestrogendominierung die Kontraktionsamplitude groß und die -frequenz gering war, während in der Progesteronphase kleinere, dafür aber häufigere Kontraktionen zu beobachten waren. BLAIR untersuchte in etwa der gleichen Versuchsanordnung die Ratten, fand aber hier den Unterschied nur

wenig ausgeprägt; unter Oestrogendominierung nahmen nur einige Kontraktionen in ihrer Amplitude zu, die submaximalen Kontraktionen änderten sich nicht.

In Deutschland war es als erster KNAUS, der ebenfalls am Kaninchen die Uterusaktivität in Abhängigkeit vom Funktionszustand des Corpus luteum untersuchte (1927, 1928, 1929). Da das Kaninchen keinen spontanen Ovarialzyklus aufweist, verglich er die Uterusmotilität in und außerhalb der Schwangerschaft bzw. Scheinschwangerschaft, in der das Corpus luteum seine volle Funktionstüchtigkeit erreicht. Er ließ die Tiere mit einem vaskotomierten Bock decken und entnahm die Uteri 24, 32 und 48 Stunden post coitum. In der Magnus-Kehrer-Apparatur prüfte er dann ihre Ansprechbarkeit auf Pituitrin. Bereits 32 Stunden post coitum verfärbten sich die Uteri livide, schwellen an und wurden schlaff. Auf jeglichen Reiz antworteten sie nur noch gering; die Pituitrinreaktion ging vollkommen verloren. KNAUS vermutete, daß durch das Corpus luteum-Hormon protoplasmatische Veränderungen in der Muskelzelle stattfänden, die dem Pituitrin jede Angriffsmöglichkeit entziehen würden. Daher glaubte er, annehmen zu können, daß während des Blütestadiums des Gelbkörpers ein absoluter und undurchbrechbarer Schutz der Gravidität bestehe.

Nachdem es CORNER und ALLEN (1929) gelungen war, einen Extrakt aus dem Corpus luteum herzustellen, verwendete ihn KNAUS als

erster und konnte zeigen, daß auch mit diesem Extrakt zumeist die Ruhigstellung des Uterus bewirkt werden konnte. Weitere Versuche mit dem Extrakt konnten die Ergebnisse von KNAUS bestätigen (ALLEN u. CORNER, MORGAN, REYNOLDS 1931 a,b, u.a.). Mit dieser Entdeckung einer vermeintlichen Hemmwirkung des Progesterons am Kaninchen glaubte man, dem Mechanismus des Wehenbeginns bei der Geburt auch beim Menschen etwas näher gekommen zu sein. Alle Autoren, die in der Folgezeit in allen möglichen Variationen den Kaninchenuterus untersuchten, kamen immer wieder zu dem gleichen Ergebnis, nämlich daß Progesteron die Erregbarkeit des Uterusmuskels zu mindern schien (ALLEN u. REYNOLDS, CSAPO, CORNER, FUCHS, HEMPEL, JUNG, NEUMANN, u.a.).

2. Über die Wirkung des Progesterons

KNAUS (1930) machte durch weitere Experimente und Beobachtungen die Feststellung, daß außer dem Myometriumeffekt noch andere Wirkungen durch das Corpus luteum zustande kommen. Diese waren:

1. Einflüsse auf das Wachstum der Milchdrüsen. Ohne das Hormon kann die spätere Sekretbildung nicht genügend erfolgen.
2. Eine Hemmung der Follikelreifung und der anschließenden Ovulation. Während der Funktionstüchtigkeit des Corpus luteums kommen somit keine befruchtungsfähigen Eier zur Entwicklung. Diese Erkenntnis findet heute weithin in Form der Antikonzeptiva für den Menschen Anwendung. Der Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmung ist heute noch ungeklärt. Man nimmt

an, daß Progesteron primär auf die Hypophyse einwirkt, die dann ihrerseits durch die Bildung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) die Follikelreifung und die Ovulation regelt.

3. Eine sehr wichtige Funktion des Progesterons ist der Wachstumsreiz auf das Endometrium. Ohne die Endometriumhyperplasie ist die Nidation unmöglich (CORNER u. ALLEN, WINTERSTEINER u. ALLEN). Aber auch schon implantierte Eier und ältere Feten können sich nicht mehr weiterentwickeln, wenn durch Ovariectomie der Einfluß des Corpus luteum wegfällt. Allerdings ist bei einigen Tieren auch die Plazenta dazu fähig, Corpus luteum-Hormon zu bilden. Bei diesen Tieren, es handelt sich hauptsächlich um Säugetiere mit längerer Tragzeit, und beim Menschen ist es daher ohne weiteres möglich eine Ovariectomie durchzuführen, ohne daß die Früchte absterben (CORNER 1947). Kaninchen, Ratte und Maus benötigen jedoch beinahe die ganze Schwangerschaft hindurch ihre Ovarien.

Den Endometriumeffekt des Progesterons zog man auch heran, um eine Standardisierung des Corpus luteum-Extraktes zu ermöglichen (CORNER u. ALLEN, WINTERSTEINER u. ALLEN). Danach war eine Kanincheneinheit diejenige Menge (ca. 0,6 ml), die innerhalb von fünf Tagen die mucosa uteri des kastrierten Kaninchens zu lebhafter Proliferation anregt. Um die Wirkung der natürlichen Corpus luteum-Extrakte, später dann des gereinigten Hormons und dessen Derivate untereinander vergleichen zu können,

wurden noch andere Tests beschrieben, die meist die Umwandlung des Endometriums als Kriterium benutzten (CLAUBERG 1930, MUSSIO-FOURNIER 1938, McGINTY et alii 1939, HOOKER u. FORBES 1947, McPHAIL 1934). Die Hemmung der Uterusaktivität allerdings konnte bisher nicht zur Standardisierung des Corpus luteum-Extraktes herangezogen werden, da eine Hemmung nie konstant erreicht werden konnte.

Nach den ersten Untersuchungen über die Wirkung der Corpus luteum-Extrakte glaubte man, daß im Gelbkörper zwei Stoffe vorhanden seien, nämlich "Progestin" mit dem Angriffspunkt am Endometrium und "Desensin" mit dem Angriffspunkt am Myometrium (ROBSON u. ILLINGWORTH, DE FREMERY, LUCHS, TAUSK). Doch nachdem es gelang, beide Effekte mit reinem Progesteron nachzuweisen (CORNER u. ALLEN 1936), setzte sich die Meinung durch, daß es sich nur um einen einzigen Stoff handle.

Im Jahre 1934 gelang es BUTENANDT, WESTPHAL und COBLER, aus dem Corpus luteum die Reinsubstanz zu bestimmen und ihre Strukturformel aufzuklären. Bald darauf waren sie in der Lage, das Progesteron aus Stigmasterol zu synthetisieren.

3. Progesteronderivate

Das Progesteron selbst ist nur in sehr geringen Mengen wasserlöslich; nämlich nur in einer Konzentration von etwa 10^{-5} g pro ml

(FORBES u. HOOKER). Jeder Stoff jedoch, der im Körper wirken soll, muß gelöst sein. Deshalb suchte man zunächst nach Lösungsvermittlern. Geeignete wurden nicht gefunden. Daher suchte man nun nach Progesteron-ähnlichen Substanzen, die wasserlöslich waren und gleichzeitig den Progesteroneffekt besaßen. In der Folgezeit wurde eine Fülle solcher Progesteron-derivate synthetisiert. Ihre Myometriumwirkung wurde mit derjenigen des eigentlichen Progesterons verglichen (BELL u. ROBSON, FUCHS u. KOCH, HEMPEL u. NEUMANN). Manche dieser künstlich hergestellten Gestagene waren wirksamer als das Progesteron selbst, wie z.B. Hydroxy-progesteron-capronat (JUNG 1963). Auch ein Androgen, nämlich Testosteron konnte die Hemmwirkung an der Uterusmuskulatur erzeugen. Jedoch war die fünffach höhere Dosis notwendig (SCIPIADES). Eine völlige Hemmung der Uteruskontraktionen konnte allerdings auch mit diesen Verbindungen nicht erreicht werden. Ihr teilweise besserer Erfolg ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sie im Organismus nur schwer abgebaut werden können und so längere Zeit als das echte Progesteron im Blut vorhanden sind. Die meisten Experimente, die bisher durchgeführt wurden, um den Progesteroneinfluß zu erkunden, wurden mit solchen Derivaten durchgeführt. Die Substanzen wurden den Tieren Tage bis Stunden vor dem Versuchsbeginn appliziert. Die eigentliche Untersuchung fand am narkotisierten Tier oder am exstirpierten Uterus in der Magnus-Kehrer-Apparatur statt.

B. Über die Progesteronwirkung am Myometrium

1. Der Progesteroneinfluß auf das Myometrium bei verschiedenen Tierspezies

Unter den Tierarten erwies sich das Kaninchen am besten für die Progesterontestung geeignet, da es verhältnismäßig leicht auf die Gestagene ansprach. Da aber von einer Tierart nicht auf andere oder gar auf den Menschen geschlossen werden kann, mußten weitere Spezies zur Testung der Gestagene herangezogen werden. Es stellte sich heraus, daß bei manchen Tieren die Hemmwirkung auf die Uterusmuskulatur oft nicht zu erreichen war. Auch die drei anderen Progesteroneffekte am Endometrium, am Ovar und an den Milchdrüsen waren nicht so ausgeprägt. KEYE beschrieb eine Hemmwirkung am Uterus des Schweines, ROBSON u. SCHILD, FOSTER u. HISAW an dem der Katze, EVANS u. MILLER am Myometrium der Kuh und FOSTER an der Gebärmutter des Eichhörnchens. Die Uteri von drei leicht züchtbaren Laboratoriumstieren, nämlich von Ratte, Maus und Meerschweinchen schienen überhaupt nicht oder nur wenig auf Progesteron zu reagieren (BROUKA u. SIMMONNET, SIEGMUND, u.a.). Schon BLAIR zeigte, daß sich die Spontankontraktionen während des Zyklus der Ratte nur wenig veränderten. SIEGMUND (1930 a,b) untersuchte nochmals das Verhalten der Kontraktionen des Rattenuterus in Abhängigkeit von der hormonalen Situation. Er fand, daß während der Corpus luteum-Phase im Metöstrus merkwürdigerweise eine Tonuszunahme erfolgte, auf welche sich nur noch wenige und kleine Kontrak-

tionen aufpflanzen konnten. Er stellte im Widerspruch zu KNAUS fest, daß Pituitrin bei der Ratte im Gegensatz zum Kaninchen während der ganzen Schwangerschaft und auch außerhalb von ihr stets eine positive Wirkung aufweist. Somit wird der Rattenuterus gegenüber dem Extrakt aus dem Hypophysenhinterlappen nicht refraktär, sondern sensibilisiert.

Das unterschiedliche Verhalten von Kaninchen und Ratte zeigte REYNOLDS (1937) anschaulich, indem er Corpus luteum-Extrakt vom Schwein einigen Kaninchen und Ratten in der gleichen Weise und Dosierung applizierte. Während das Myometrium des Kaninchens sich daraufhin ruhig verhielt, und das Endometrium in maximaler Proliferation stand, waren am Rattenuterus nur spärliche Veränderungen festzustellen. KURIYAMA u. KAMMERHUBER beobachteten eine gleichartige Wirkung wie bei der Ratte am Uterus der Maus, BELL u. ROBSON und NEWTON am Meerschweinchen und AMBACHE u. HAMMOND am Schaf. Doch kamen verschiedene Autoren immer wieder zu widersprechenden Befunden. Während die einen die Hemmwirkung gesehen haben wollten, konnten die anderen sie nicht beobachten. Für das Myometrium des Meerschweinchens sind hier die Arbeiten von BICKERS, WOODS, KRANTZ bzw. BELL zu nennen, für die Katze die Veröffentlichungen von ROBSON (1936) bzw. CLARY, JUNG (1956 a), für die Ratten CSAPO (1956 a), REYNOLDS (1949) und SIEGMUND (1930).

In allen Experimenten zeigte sich aber übereinstimmend:

"Wurde eine Hemmwirkung am Uterusmuskel mit Progesteron erzielt,

so wirkte sie sich auf die Spontankontraktionen und auch auf die oxytocininduzierten Kontraktionen aus."

2. Progesteron und die Erhaltung und Verlängerung der Schwangerschaft

Neben der direkt beobachteten Hemmung der Uterusmotilität durch Progesteron wollte man auch indirekt auf Grund einer Schwangerschafts-erhaltenden Wirkung den hemmenden Progesteroneffekt nachweisen. Bei den Tieren konnten nach Kastration in der Schwangerschaft und anschließender Gestagen- und Oestrogen-substitution die Feten normal ausgetragen werden (LYONS, MADJEREK, u.a.). Alleinige Kastration ohne Hormonsubstitution führte zur Resorption bzw. bei weiter fortgeschrittener Gravidität zur Ausstoßung der Feten (ALEXANDER, FRAZER, LEE). Sicherlich spielte bei diesen Versuchen auch der nutritive Einfluß der Gestagene auf das Endometrium eine Rolle! Manche Autoren versuchten auch, die Tragzeit über die normale Zeit hinaus zu verlängern, indem sie einige Tage vor dem Wurftermin den Tieren Progesteron in verschiedenen Dosierungen verabreichten. Auch dieses Experiment gelang (MIKLOS, KING, HOOPER, HEMPEL, HECKEL, CSAPO u. LLOYD-JACOB, u.a.). Doch nahm mit jedem Tag der Übertragung die Mortalität der Feten zu (FUCHS u. FUCHS). Versuchte man aber die schon zustandgekommenen Wehen mit Progesteron zu unterdrücken, so mußte man beobachten, daß dies nicht möglich war (MIKLOS). Die Wehenintensität und

-frequenz wurden nicht verringert, und die Geburt nahm ihren normalen Verlauf. Die Verlängerung der Tragzeit konnte also nur durch eine wiederholte Progesteronverabreichung erzielt werden, die schon eine gewisse Zeit vor dem Wehenbeginn einsetzte. Auch bei diesen Versuchen wurden meistens Progesteronabkömmlinge verwendet.

3. Zur Problematik der Progesterontherapie

Für die Klinik waren alle diese Befunde besonders bedeutsam, denn man glaubte nun mit dem Progesteron eine Substanz entdeckt zu haben, mit der man die vorzeitig einsetzende Wehentätigkeit in der Gravidität unterdrücken konnte. ZONDEK berichtete als erster über die Therapie bei habituellen Aborten. Neben 100 - 1000 Mäuseeinheiten Follikulin per os zur Turgescierung des Uterus empfahl er, 2 - 3 Kanincheneinheiten Corpus luteum-Extrakt zur Ruhigstellung zu geben. KAUFMANN verwendete dann schon das reine Progesteron und schlug für die Therapie 10 mg pro Woche vor. In der Folgezeit erschienen viele weitere Veröffentlichungen, die über eine teilweise sehr erfolgreiche Therapie berichteten. Im deutschen Schrifttum sind hier besonders zu nennen WOLF, FROHNWIESER und TSCHERNE, im amerikanischen Schrifttum ALLEN, BICKERS, DAVIS u.a., FALLS u.a. und GUTERMAN.

Auch Oestrogengaben wurden gleichzeitig verabreicht (KLAFTEH,

MEAKER, BEDOYA u. JIMENEZ, LÜFFE), da man seit KNEER wußte, daß dieses Hormon einen Wachstumsreiz auf die Uterusmuskulatur ausübt. Wahrscheinlich soll es auch das Corpus luteum-Hormon in seiner Wirkung additiv (SMITH und Mitarbeiter, JUNG 1960) und potenzierend (ROBSON 1936) beeinflussen.

Da sich der therapeutische Erfolg beim Menschen aber nicht erwartungsgemäß einstellte, ging man dazu über, immer höhere Dosen von Progesteron zu verabreichen. GITSCH schlug deshalb eine Tagesmenge von 40 - 50 mg vor in Kombination mit Oestrogenen und adrenergen Substanzen. Durch letztere wollte man einen Einfluß auf die vegetativ-nervös-endokrinen Wechselbeziehungen ausüben. Auch diese Dosis war zu gering, um einen zufriedenstellenden Therapieerfolg zu erreichen.

Nachdem ZANDER und SIMMER mit einer von ihnen selbst entwickelten chemischen Methode nachweisen konnten, daß der durchschnittliche Progesteronspiegel im peripheren Blut in der zweiten Schwangerschaftshälfte bei 0,142 μ /ml liegt (ebenso OERTEL, SHORT), untersuchten KLEIN und ORBER bei in der Gravidität operierten Frauen gleichzeitig das uterine Venenblut. Sie stellten fest, daß die Progesteronkonzentration dort wesentlich höher lag als im peripheren Blut (siehe auch SHORT).

ZANDER und MÜNSTERMANN konnten weiterhin nachweisen, daß die Plazenta des Menschen fähig ist, am Beginn der Schwangerschaft täglich 25 - 50 mg, am Ende sogar 190 - 280 mg Pro-

gesteron zu sezernieren. PEARLMAN nun ermittelte die kurze Halbwertszeit von nur 2 min, womit in sehr kurzer Zeit eine große Menge des Hormons produziert und abgebaut werden muß. Hinzu kommt noch, daß ein großer Teil im Fettgewebe abgelagert wird. Etwa 45 % von radioaktiv markiertem, exogen zugeführtem Progesteron fand man im Fettgewebe wieder (DAVIS, PLOTZ, LUPU u. EJARQUE, LAWSON). Nur die restlichen 55 % verteilen sich demzufolge im übrigen Körper.

BERGER errechnete auf Grund dieser Ergebnisse die Initialdosis, die ausreichen würde, den Uterus einer 60 kg schweren Frau 30 min bis 3 Std. ruhig zu stellen. Das wäre keine geringere Menge als 1,1 bis 1,8 g wasserlösliches Progesteron pro Tag entsprechend der Dauer der bestehenden Gravidität. In der Praxis würde dies bedeuten, daß 55 - 90 Ampullen von je 20 mg Progesteron täglich injiziert werden müßten.

Im Jahre 1957 forderte man auf dem 5. Symposion in New York allgemein eine hochdosierte Progesteronverabreichung. Eine höhere Progesterondosis empfahlen ZANDER, ZANDER u. MÜNSTERMANN. BOSCHMANN wollte bei dieser Therapie einen 83 %igen Erfolg erzielt haben. REIFENSTEIN, HODGKINSON und Mitarbeiter konnten allerdings nur eine geringere Erfolgsquote aufweisen, obwohl sie alle mit dem Gestagen Hydroxy-progesteron-capronat arbeiteten, das eine stärkere Wirkung als das Progesteron selbst haben soll.

CALDEYRO-BARCIA steigerte die Dosierung auf 400 mg in 4 Tagen. Er fand keine Hemmung, ebenso wenig wie FIELITZ und POSE. In

der hiesigen Klinik unter der Leitung von SCHWALM kam es bei 31,8 % mit Progesteron behandelter und bei 39,8 % unbehandelter Fälle drohender Aborte zur Ausstoßung der Frucht. Es wurden hier sogar bis zu 250 mg/die gegeben (JAISLE, MATISSEK). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen FUCHS u. STAKEMANN, die im Doppelblindversuch keinen Einfluß von hohen Dosen Depot-Progesteron sowohl auf die drohende Frühgeburt als auch auf den drohenden Abort nachweisen konnten. KUMAR, GOODNO u. BARNES versuchten es schließlich sogar mit 700 - 1000 mg/140 min und konnten keinen rechten Erfolg erzielen, obwohl sie fast an die berechnete Progesterondosis von 1,1 - 1,8 g herankamen. FROEWIS, FUCIK, KREMER und TEUBEL verabreichten auf Grund der Berechnung von BERGER je 100 - 1000 mg Proluton i.v. an Frauen mit drohendem Abort oder drohender Frühgeburt. Die vorzeitigen Wehen wurden nicht gehemmt. Doch den Frauen wurde 1,3 - 13 g Urethan in Form des Lösungsvermittlers zugeführt! MOSLER konnte zeigen, daß diejenige Menge handelsüblicher Präparate wie Proluton i.v. oder Lutocyclin i.v., welche für die Ruhigstellung des Uterus notwendig wäre, ein Meerschweinchen über mehrere Stunden in tiefe Narkose versetzte, wenn sie ihnen intraperitoneal verabreicht wurde. Dieser Effekt war dem Lösungsvermittler Urethan zuzuschreiben, der bei kleineren Meerschweinchen sogar zum Tode führte. Die Verabreichung hoher Progesterongaben ist somit wegen des cytostatischen Effektes des Lösungsvermittlers und des Progesterons selbst nicht möglich. Auch Progesteron selbst soll nämlich eine toxische Wirkung besitzen (SELYE, LAMBERT und VILLEMIN).

An der Würzburger Klinik waren mit der konservativen Behandlungsmethode, nämlich der Bettruhe, die gleichen Erfolge zu erreichen

wie mit einer Progesterontherapie (JAISLE, MATISSEK). Erwähnt werden muß jedoch, daß die Therapie gewöhnlich erst dann einsetzte, wenn schon Wehen vorhanden waren, bzw. es aus dem Muttermund blutete, was eine beginnende Ablösung der Plazenta bedeutet. Auch bei den Tieren konnte zugeführtes Progesteron meistens nicht mehr hemmend wirken, wenn die Wehen schon begonnen hatten.

4. Zum Wirkungsmechanismus des Progesterons in vivo

Ist dem Progesteron nun eine hemmende Wirkung zuzuschreiben oder nicht? Zur Klärung dieser Frage ist es notwendig, zuerst die Veränderungen der Uterusmuskelzelle zu erkunden, die durch Progesteron bewerkstelligt werden. CSAPO versuchte dies in eingehenden Studien zusammen mit seinen Mitarbeitern. Meistens verwendete er als Versuchstier das Kaninchen, aber auch die Ratte. CORNER und CSAPO (1952) beobachteten, daß Uterusstreifen von oestrogendominierten Kaninchen in vitro eine Spannung während einer Kontraktion entwickelten, die innerhalb eines bestimmten Bereiches proportional der Frequenz der elektrischen Reizung war. Bei progesterondominierten Uteri war es umgekehrt. Je größer die Reizfrequenz war, umso kleiner wurde die Kontraktionsamplitude. SZENT-GYÖRGYI beschrieb schon früher am quergestreiften Muskel eine Zunahme der Kontraktionsamplitude mit steigender Reizfrequenz. Er deutete es so, daß in der Muskelzelle zuviel K^+ sei, mehr als es für das Optimum der Spannungsentwicklung notwendig ist. Mit jeder Kontraktion verringert sich nun der K^+ -gehalt bis zu einem Wert, bei dem erst das

Optimum der Amplituden erreicht werden kann. Er nannte diese Erscheinung "positive Treppe", da die Kontraktionsamplituden stufenweise zunahmen. Für das Verhalten des oestrogendominierten Uterusmuskels könnte die gleiche Erklärung zutreffen. Für den progesterondominierten Muskel prägten CSAPO und CORNER alsdann den Begriff der "negativen Treppe". Denn sie nahmen an, daß jetzt zu wenig K^+ im intrazellulären Raum sei, weniger als es dem Optimum der Spannungsentwicklung entspricht. Bei jeder Kontraktion verliert die Zelle noch mehr K^+ , und die Amplitude nimmt weiter ab.

Daher vermuteten sie, daß der K^+/Na^+ -Quotient unter Progesteroneinwirkung kleiner sein müßte als unter Oestrogendominierung. HORVATH (1954) versuchte diese Annahme experimentell zu belegen. Nach seinen Angaben nimmt der Na^+ -gehalt zu, der K^+ -gehalt ab. Merkwürdigerweise steigt aber gleichzeitig das Membranpotential an (MARSHALL 1959). Nach HORVATH wurden auch noch von BITMAN (1959) und KAO (1961) Untersuchungen über den Elektrolytgehalt der Muskelzelle unternommen. Da jedoch alle drei Autoren zu gegensätzlichen Befunden kamen, ist der Progesteroneinfluß auf den Na^+ - und K^+ -gehalt der Muskelzelle nach wie vor unklar.

Progesteron soll auch den Ca^{++} -stoffwechsel beeinflussen (CSAPO 1955, BERGER u. MARSHALL). Wahrscheinlich wird das Ca^{++} gebunden, da Ca^{++} -entzug im Bad bei progesterondominierten Uteri sich nur wenig auf die Kontraktionen auswirkt, während nach Oestrogenvorbehandlung die Kontraktionsamplituden bei Ca^{++} -entzug stark abnehmen.

1951 und 1953 beschrieben CORNER und CSAPO die Wirkung der Oestrogene und Gestagene auf den Uterusmuskel und kamen zu der Ansicht, daß die Oestrogene auf das Aktomyosin und auf das Adenosintriphosphat fördernd wirken, während Progesteron auf das kontraktile System und seine Energieversorgung keinen Einfluß hat. Diese Tatsache bewies CSAPO (1954 a) auch elektrophysiologisch, als er erkannte, daß bei einer elektrischen Spannung von ca. 2 V/cm nur die Vorgänge an der Zellmembran im Sinne einer Depolarisation beeinflußt werden, während bei 10 V/cm das kontraktile oder das koppelnde System selbst angegriffen werden. Nach Progesteronvorbehandlung bleibt die mechanische Antwort bei 10 V/cm unverändert, wogegen sie bei 2 V/cm deutlich kleiner wird. Das ist ein Zeichen dafür, daß Progesteron nur den Erregungsvorgang an der Zellmembran beeinflußt.

Weiterhin soll Progesteron noch die Erregungsausbreitung im Uterusmuskel einschränken, so daß zwar lokale Kontraktionen stattfinden, die sich aber nicht auf den gesamten Uterus ausbreiten können (CSAPO 1955, JUNG 1956). Diese Vermutung der mangelnden Leitfähigkeit der Erregung entnimmt CSAPO dem Bild der Aktionspotentiale, die unter Progesterondominierung - mit natürlichen oder synthetischen Progesteronsubstanzen - unregelmäßig sind und mit den Kontraktionen nicht immer gleichzeitig auftreten. Durch die vermehrten lokalen Kontraktionen nimmt der Ruhetonus des Uterus zu, und die einzelnen Kontraktionsamplituden natürlich ab.

Etwas ganz Ähnliches konnte CSAPO (1956 b) auch am oestrogen-dominierten Uterus sehen und zwar, wenn er ihn durch Erhöhung

des K^+ im Bad depolarisierte und langsam dem kritischen Potential näherte. Bei 30 mM K^+ im Bad (normal 6 mM) ist das kritische Potential erreicht, und höhere Konzentrationen und damit weitere Depolarisation führen zu einem ähnlichen Bild, wie es normalerweise unter Progesteroneinfluß zu sehen ist. Deshalb soll nach CSAPO bei Progesteronvorbehandlung die kritische Schwelle erhöht sein und zwar über das Membranpotential hinaus. Da nach Messungen von KURIYAMA und CSAPO das Membranpotential etwa 60 mV beträgt, müßte die Reizschwelle also noch über 60 mV liegen. Nach alleiniger Oestrogenvorbehandlung liegt die Reizschwelle um 32 mV bei einem Membranpotential von 50 mV; die Reizschwelle liegt also hier unter dem Ruhepotential.

5. Der Progesteroneffekt in vitro

Alle Ergebnisse wurden zumeist aus Versuchen gewonnen, bei denen die Tiere in natürlicher oder künstlich erzeugter Progesteron-dominierung standen. Der Versuch selbst wurde am narkotisierten Tier oder am exstirpierten Organ vorgenommen. Ist es nun möglich, alle oben aufgeführten Effekte auch dann zu erzielen, wenn das Progesteron dem Bad, in dem sich der Uterus befindet, zugegeben wird? Diesbezüglich wurden erst wenige Versuche unternommen. CSAPO (1954 b) gab 2,5 - 15 μ kristallines Progesteron pro ml ins Bad und beobachtete am isolierten Kaninchen- und Rattenuterus, daß sich nach ca. 30 min der Muskel an das Progesteronmilieu angepaßt hatte und mit reduzierten Kontraktionen weiterarbeitete. Der Effekt war konzentrationsabhängig. Zu den gleichen Resultaten kamen CSAPO und GOODALL, und FERGUSON.

MARSHALL und CSAPO, KURIYAMA und CSAPO konnten sogar eine Hyperpolarisation von 3 - 5 mV nachweisen, also einen Effekt, der auch in vivo stattfinden soll.

Allerdings besteht zwischen der Progesteronvorbehandlung der Tiere und der unmittelbaren Progesterontestung in vitro ein großer Unterschied. Alle Untersucher stimmen nämlich in der Aussage überein, daß zwischen der Progesteronapplikation in vivo und dem Eintritt der Wirkung eine relativ lange Zeit verstreicht. Diese Latenzzeit wird recht unterschiedlich angegeben von 60 min bei REYNOLDS und ALLEN (1932) über 21 Std. bei SCHOFIELD (1955) bis zu 1 - 2 Tagen bei REYNOLDS (1949). Auch KNAUS wies in seinen grundlegenden Untersuchungen schon auf die Latenzperiode hin. Weitere Angaben finden sich bei CSAPO (1955) mit 18 Std., NEUMANN mit 6 Std., CORNER mit 2 Std., außerdem bei FUCHS und FUCHS.

Neuere Untersuchungen ergaben jedoch, daß das Progesteron im Blut zu 99 % an Albumin gebunden und so transportiert wird (WESTPHAL; HASKINS u. TAUBERT). In dieser Verbindung ist das Hormon biologisch inaktiv. Weiter kommt noch hinzu, daß das zugeführte Hormon innerhalb von nur 3,3 min nahezu vollkommen abgebaut wird (PEARLMAN). Es wird in der Leber und auch schon im Blut selbst inaktiviert und in das unwirksame Pregnandiol umgewandelt. Der langen Latenzzeit von mehreren Stunden steht somit die schnelle Inaktivierung des Hormons innerhalb weniger Minuten gegenüber. Die in vivo-Versuche werden durch diese Untersuchungen in ihrer Aussagekraft in Frage gestellt. Wir führten unsere Versuche deshalb in vitro aus, da

1. die Bindung an Albumin und somit die Inaktivierung des Progesterons wegfällt und

2. das Progesteron nicht umgewandelt und abgebaut wird.

Als Testsubstanz verwendeten wir kristallines Progesteron (Reinsubstanz) in der maximal möglichen wasserlöslichen Konzentration. Sie beträgt ungefähr 10^{-5} g/ml. Sie entspricht den möglichen physiologischen Werten. Höhere Konzentrationen kommen im Blut nicht vor.

KNAUS und CSAPO sowie die meisten anderen Untersucher behaupteten, daß sowohl die spontanen als auch die durch Oxytocin induzierten Kontraktionen des Uterus unter Progesteroneinfluß gemindert werden. Wir prüften diesbezüglich die Verkürzungen der Längsmuskulatur im ersten Teil unserer Versuche.

Da die üblichen Registriermethoden aber nur die Kontraktionen der Längs- oder Ringmuskulatur wiedergeben, ohne das funktionelle Verhalten des ganzen Organes zu erfassen, schufen wir uns eine weitere Versuchsanordnung. Mit ihr war es möglich, am intakten Organ gleichzeitig die Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur und außerdem auch die Aktionspotentiale zu registrieren. Wir konnten das Volumen im Uteruscavum und somit die Dehnung der Uteruswand variieren. Auch im physiologischen Bereich, nämlich während der Schwangerschaft und unter der Geburt muß die Gebärmutter sich an verschiedene Füllungsvolumina anpassen und unter ihrem Einfluß arbeiten.

Eine wahrheitsgetreue Aussage über die Leistung des Hohlorganes gestattet nur die Berechnung der physikalischen Leistung. Wir be-

rechneten sie aus Auswurfvolumen, Kontraktionsfrequenz und vorgegebenem Füllungsdruck (MOSLER 1965). Mit dieser Versuchsanordnung konnten wir somit beobachten, ob die Progesteronwirkung durch verschiedene Füllungsvolumina modifiziert werden kann. CSAPO (1961), CSAPO und LLOYD-JACOB sind nämlich der Meinung, daß das kritische Gleichgewicht zwischen ruhendem und aktivem Myometrium abhängig ist von dem Quotienten V/P_m , wobei V das Volumen des Uteruscavums und P_m die Progesteronkonzentration im Myometrium bedeuten.

Da unter Progesterondominierung auch die Leitfähigkeit der Erregungsausbreitung abnehmen soll (CSAPO, JUNG 1956), muß folglich die Kontraktionsdauer abnehmen, wie CSAPO (1954/55) zeigen konnte. Hat das Progesteron als Reinsubstanz auch am isolierten Rattenuterus eine Hemmwirkung, dann muß ebenso hier die Kontraktionsdauer abnehmen. Deswegen reizten wir den Uterus elektrisch direkt, um eventuell einen Unterschied feststellen zu können.

C. Die Elementarbegriffe der elektrischen Erregung

1. am quergestreiften Muskel

Progesteron soll nicht nur die Kontraktionen, sondern auch die bioelektrischen Vorgänge mindern (CSAPO). Die Na^+ -Leitfähigkeit soll verringert werden (JUNG 1963) und somit auch die Erregungsbildung mehr oder weniger sistieren. Um diesen Progesteroneffekt zu prüfen, leiteten wir die Aktionspotentiale von der Oberfläche des Uterushornes ab. Aus diesem Grunde sollen an

dieser Stelle die Elementarabegriffe der elektrischen Erregung kurz erläutert werden.

Jede Zelle besitzt eine Membran (BERNSTEIN), die das K^+ ungehindert in beide Richtungen passieren läßt, wogegen für Na^+ unter Ruhebedingungen eine geringe Leitfähigkeit besteht. Die Permeabilitätskonstanten verhalten sich in Ruhe wie

$P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0,04 : 0,45$ (HODGKIN und KATZ). Das K^+ , welches ständig durch die Membran nach außen diffundiert, wird durch eine stoffwechselabhängige K^+ - Pumpe stets wieder in die Zelle zurückgebracht, woraus eine K^+ - Akkumulierung im Zellinnern resultiert. Das ständige Diffundieren von K^+ nach außen bewirkt ein sogenanntes Diffusionspotential, welches auch Ruhe- oder Membranpotential genannt wird. Es wird zwischen Membraninnen- und -außenseite abgegriffen. Da es hauptsächlich durch den Quotienten $\frac{K}{a} \frac{i}{a}$ bestimmt wird, kann es als eine " K^+ -Batterie" angesehen werden (HUXLEY, STÄMPFLI). Das Zellinnere ist gegen das Außenmedium negativ, da sich an der Membranaußenseite durch die ständige K^+ - Diffusion relativ mehr K^+ befindet. Bei einer fortgeleiteten Erregung nun ändert sich schlagartig die Permeabilitätskonstante für Na^+ . $P_{K^+} : P_{Na^+}$ verhält sich jetzt wie $1 : 20$ (HODGKIN, HUXLEY; HODGKIN, KATZ). Na^+ strömt in die Zelle, folglich nimmt das Potential ab. Es kann sogar kurzfristig einen positiven Wert annehmen (overshoot), allerdings beim glatten Muskel nur selten (JUNG 1956 c). Das Potential wird somit während der Erregung größtenteils vom Na^+ - influx bestimmt (" Na^+ - Batterie"). So entsteht ein Spitzenpotential oder die "spike". Eine Kontraktion ist von einer Serie solcher

Spitzenpotentiale begleitet (tetanische Kontraktion). Anschließend wird durch Stoffwechselvorgänge das Na^+ wieder der Zelle entzogen (OVERTON). Im quergestreiften Muskel erfolgt bei einer bestimmten Depolarisation (= Abnahme des Membranpotentials) die schnelle Entladung, nämlich das Aktionspotential.

2. am glatten Muskel der Gebärmutter

Auch hier wird die Kontraktion von einer tetanischen Erregungssalve begleitet. Nur ist auf Grund der geringeren Stoffwechselvorgänge eine kleinere Frequenz der Aktionspotentiale vorhanden (BOZLER 1948). Eine direkte Abhängigkeit der elektrischen Entladung von einer bestimmten Depolarisation ist am glatten Muskel weniger ausgeprägt. Das Auftreten und die Größe des Aktionspotentials wird hier noch bestimmt von der Richtung der eben bestehenden Membranpotentialänderung (BULBRING 1960). Denn in diesen Muskelgeweben treten spontane Fluktuationen des Membranpotentials auf. Einige Muskelfasern zeigen folgende Eigenschaft: Nach einer Entladung und anschließender Repolarisation nimmt ihr Ruhepotential langsam ab, bis bei einer kritischen Schwelle eine neue Entladung einsetzt. Sie werden als Schrittmacherfasern angesehen. Nicht nur im Sinusknoten des Herzens (TRAUTWEIN u. ZINK), sondern auch in der glatten Muskulatur (BULBRING 1956) und in der Uterusmuskulatur von schwangeren Tieren (JUNG 1956 c) konnten sie beobachtet werden.

Pharmaka aber auch mechanische Reize können das Potential be-

einflussen. Eine Dehnung des Muskels führt zu einer Depolarisation (BULBRING 1956). Der Einfluß von Progesteron in der höchst möglichen wasserlöslichen Konzentration und der Dehnung der Uteruswand auf die elektrische Aktivität soll untersucht werden.

M E T H O D E

In den Versuch kamen 41 weibliche Ratten eines weißen Inzuchtstammes. Das Gewicht der Tiere betrug durchschnittlich 190 g, wobei das leichteste 130 g, das schwerste 300 g wog. Am Vortag wurden die Ratten unabhängig von der Zyklusphase mit jeweils 4×10^{-5} g Cyren B, gelöst in 0,4 ml Knochenöl verbehandelt, das subkutan appliziert wurde. Die Tiere waren darauf Oestrogen-dominiert (Nachweis im Vaginalabstrich). Nach 24 Stunden wurden die Tiere durch Genickschlag getötet und nach Durchschneidung der Halsschlagader ausgeblutet. Anschließend eröffneten wir die Bauchhöhle, präparierten sorgfältig beide Uterushörner frei und brachten sie in O_2 -durchperlte Tyrodelösung.

In allen Versuchen kam es darauf an, den Unterschied im Verhalten der Uterusmuskulatur in Progesteron-freier und Progesteron-gesättigter Tyrodelösung darzustellen. Das Organ wurde wechselweise mit beiden Lösungen umspült und die mechanische und elektrische Aktivität registriert.

Es wurden drei Versuchsreihen zur Progesterontestung durchgeführt:

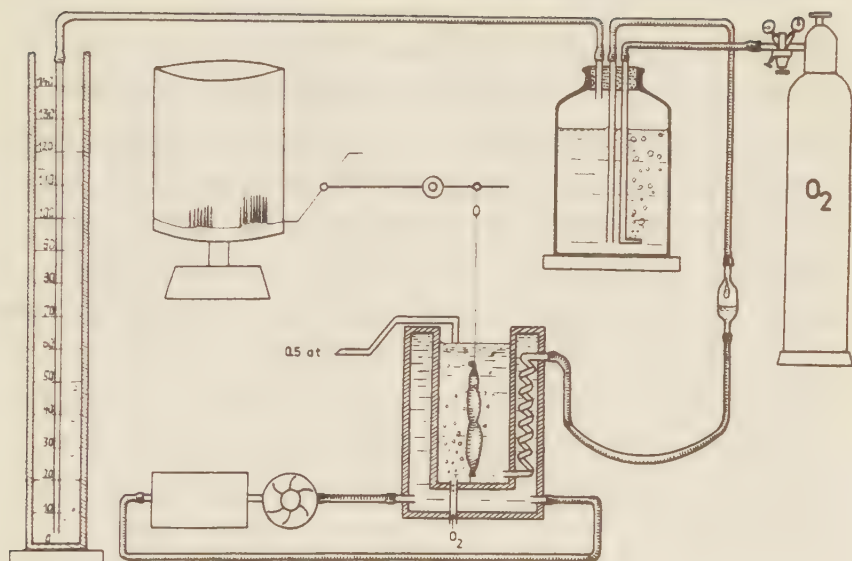
I. In der ersten Versuchsreihe untersuchten wir die Pro-

gesteronwirkung am spontan arbeitenden und am oxytocin-stimulierten Rattenuterus in der modifizierten Magnus-Kehrer-Apparatur. Hierbei wurden nur die Kontraktionen der Längsmuskulatur aufgezeichnet.

II. In der zweiten Versuchsreihe beobachteten wir den Progesteroneffekt auf die Leistung des spontan arbeitenden und des oxytocinstimulierten Uterus, der mechanisch gereizt wurde. Hierbei wurden die Kontraktionen der Ring- und Längsmuskulatur simultan registriert. Als mechanische Reizung verwendeten wir die Dehnung der Uteruswand, indem wir das Volumen und den Druck in der Uterushöhle schrittweise veränderten. Mit der jetzt verwendeten Apparatur konnten wir das Auswurfvolumen pro Wehe, die Wehenfrequenz, die Wehendauer und die elektrische Aktivität messen. Außerdem war es möglich, kurzfristig zwischen isometrischer und isotonischer Messung der Kontraktionen der Ringmuskulatur zu wechseln. Die Leistung konnte errechnet werden und wurde in Watt angegeben.

III. Den Einfluß des Progesterons am elektrisch gereizten Uterusmuskel untersuchten wir in der dritten Versuchsreihe.

Wir haben unter vier verschiedenen Ausgangsbedingungen, nämlich bei spontaner und induzierter Aktivität am chemisch, mechanisch und elektrisch gereizten Muskel gearbeitet. Wir suchten unter allen vier Untersuchungsbedingungen nach einem gemeinsamen Nenner der Progesteronwirkung.



Darst. 1 : Modifizierte Magnus-Kehrle-Apparatur

Auf dem Rußkymographion wurden die Kontraktionen der Langsmuskulatur aufgezeichnet. Das 50 ml fassende Bad wurde ständig mit Tyrodelösung durchströmt (6 ml/min), die Nährlösung mit O_2 durchperlt. $p_H = 7,3$; $t = 37^\circ-38^\circ C$

I. Versuchsreihe

Aufzeichnung der Kontraktionen der Längsmuskulatur in der Magnus-Kehrer-Apparatur

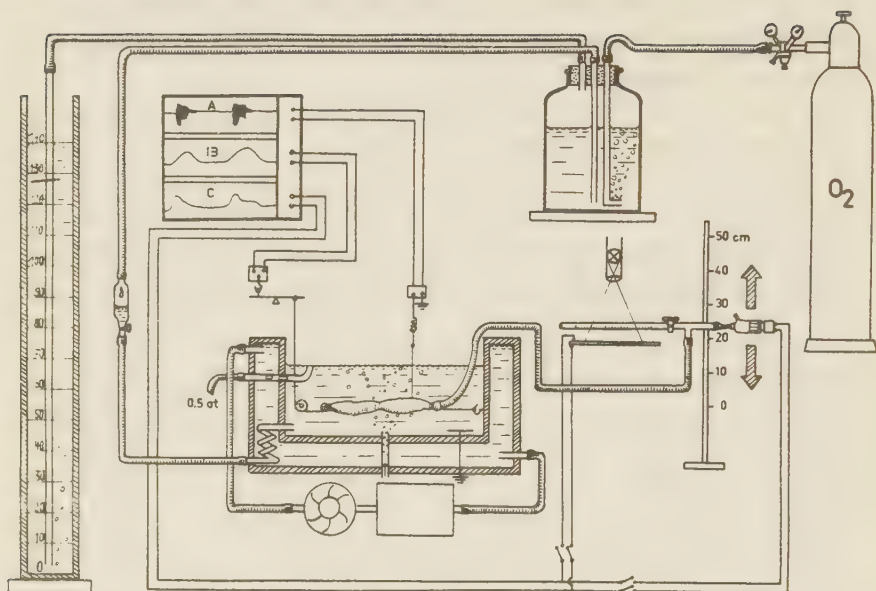
Zunächst beschreiben wir methodische Einzelheiten der ersten Versuchsreihe mit der modifizierten Magnus-Kehrer-Apparatur (Darst. 1). Beide Uterushörner, die in situ am cervikalen Ende ineinander übergehen, wurden voneinander getrennt. Genau oberhalb des gemeinsamen Uterusanteiles wurden beide Hörner quer durchschnitten. Sie wurden sofort vertikal in das Bad eingebracht. Das untere Ende wurde mit einem Faden am Boden des Bades fixiert. Das obere Ende wurde ebenfalls von einem Faden umschlungen, der zu einem über dem Bad befindlichen Leichtmetallhebel führte. Der freie Hebelarm führte zu einem Rußkymographion und übertrug auf dieses die Kontraktionen der Längsmuskulatur. Das Gewicht, mit dem der Muskel vorgedehnt wurde, betrug 1,3 g, die Relation der Hebelübersetzung von Muskelarm zu Schreibarm 1 : 3. Die Tyrodelösung, die mittels eines elektrischen Umlaufthermostaten zwischen 37° und 38°C gehalten wurde, setzte sich folgendermaßen zusammen: NaCl 8,0 g; KCl 0,4 g; CaCl 0,2 g; MgCl 0,1 g; NaHCO₃ 1,0 g; NaH₂PO₄ 0,05 g; Glucose 2,0 g; Aqua dest. ad 1000 ml. Das Bad wurde mit ca. 6 ml/min durchströmt. So wurde das 50 ml fassende Bad in ca. 10 min weitgehend erneuert. Die Nährlösung wurde unter einem Druck von 140 cm H₂O bei Zimmertemperatur mit 100 %igem O₂ durchströmt. Zusätzlich wurde auch noch das Bad mit O₂ durchperlt, so daß eine annähernd O₂-gesättigte Lösung erzielt wurde. Der p_H-Wert lag stets bei 7,3.

Das kristalline Progesteron (Progesteron-Reinsubstanz) wurde der Tyrodelösung stets in der maximal möglichen wasserlöslichen Konzentration beigegeben. Sie betrug etwa 10^{-5} g/ml Nährlösung (FORBES u. HOOKER).

Durchführung der Versuche

Zunächst untersuchten wir die Progesteronwirkung am spontan arbeitenden Uterus in drei Versuchen, indem wir einmal mit Progesteron-gesättigter und einmal mit Progesteron-freier Tyrodelösung durchströmten. Jedesmal beim Wechseln zwischen diesen beiden Lösungen füllte sich das Bad nur allmählich mit der neuen, da es sich mit der alten im Bad noch befindlichen Lösung vermischte. So wurde nur langsam eine Progesteron-gesättigte Lösung im Bad erreicht. Nachdem ein Effekt eintrat, wurde wieder ausgespült. Die Einwirkungszeit Progesteron-freier und -gesättigter Lösung dauerte je etwa 1,3 Stunden, wobei wir unter Einwirkungsdauer diejenige Zeit verstehen, die zwischen dem Umschalten von der einen auf die andere Lösung verstreicht.

Da die oestrogendominierten Uteri meistens nicht spontan arbeiteten, gaben wir in das Bad verschiedentlich Oxytocin, um den Uterus zur Kontraktion anzuregen (4 Versuche). Wir verwendeten Syntocinon^R der Firma Sandoz. Die angewandten Konzentrationen betrugen gewöhnlich zwischen 0,01, 0,03 und 0,1 mE/ml Tyrodelösung. Damit wir den Effekt der einzelnen Oxytocingaben voneinander abgrenzen konnten, warteten wir nach jedem Effekt stets 15 min, um das Bad wieder nahezu frei von der chemischen Substanz zu haben. Dann erst gaben wir die neue Oxytocinmenge



Darst. 2 : Versuchsanordnung der zweiten Versuchsreihe

- A Registrierung der Aktionspotentiale
- B " der Längsverkürzung
- C " des Innendruckes bzw. des Auswurfvolumens

Das 25 ml fassende Bad wurde ständig mit Tyrodelösung durchströmt (6 ml/min), die Nährlösung mit O₂ durchperlt.

$p_H = 7,3$; $t = 37^{\circ}-38^{\circ} C$ (Näheres siehe Text)

ins Bad. Das gleiche Verfahren wiederholten wir in Progesterongesättigter Lösung.

In acht weiteren Versuchen gaben wir während des ganzen Versuches eine Schwellenkonzentration von 0,03 mE Oxytocin pro ml Lösung dem Bad bei. Auch in die Progesterongesättigte Lösung gaben wir die gleiche Menge Oxytocin. Wir durchströmten das Bad wieder wechselweise mit beiden Lösungen. Jeder Durchgang dauerte etwa 1,3 Stunden.

Der Einfluß von Progesteron in Albumin-haltigem Milieu wurde in 4 Versuchen getestet. Hierfür verwendeten wir 98 %iges wasserlösliches Rinderalbumin. Wir stellten eine 0,3 %ige Albumin-Tyrodelösung her. Die Schaumentwicklung, die durch die O_2 -Durchperlung entstand, konnte an der Grenze des Erträglichen gehalten werden, so daß sie die Versuche nicht störte. Es wurde das Bad wechselweise mit reiner, Albumin-haltiger und Albumin- und Progesteron-haltiger Tyrodelösung durchströmt. Als Progesteronkonzentration benutzten wir auch hier wieder 1×10^{-5} g/ml, die höchst mögliche wasserlösliche Konzentration.

In einigen Versuchen wurden auch noch verschiedene Konzentrationen Proluton^R i.v. (SCHERING AG) und seiner Lösungsvermittler Urethan und Propylenglykol, die im Proluton i.v. enthalten sind, getestet.

II. Versuchsreihe

Registrierung der Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur und der Aktionspotentiale bei verschiedenem Füllungsvolumen.

Da wir mit der obigen Magnus-Kehrer-Apparatur nur die Kontrak-

tionen der Längsmuskulatur erfassen konnten, gingen wir nun dazu über, mit einer weiterentwickelten Apparatur (Darst. 2) die Amplituden und Kontraktionsdauern der Längs- und gleichzeitig auch der Ringmuskulatur, sowie die Wehenfrequenz und die elektrische Aktivität des Uterus mit und ohne Progesteroneinfluß zu untersuchen (20 Einzelversuche).

Beschreibung der Versuchsanordnung

1. Zur Messung der Kontraktionen der Längsmuskulatur.

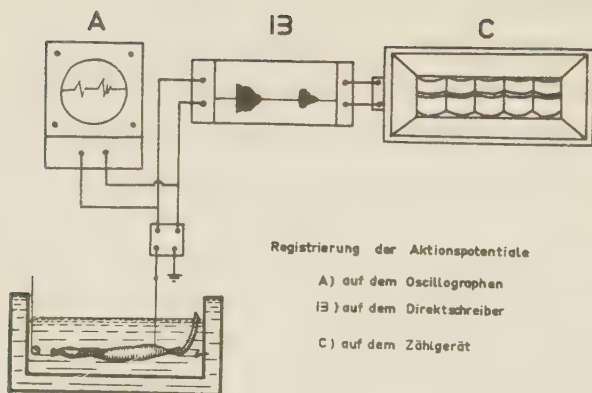
Nachdem wir die Ratten wie in der vorhergehenden Versuchsserie vorbehandelt und getötet hatten, brachten wir jeweils nur ein einziges Uterushorn horizontal ins Bad. Das cervikale Ende wurde in einer Art, die noch zu beschreiben ist, fixiert. Das ovarielle Ende wurde mit einem Faden abgebunden, der Faden über eine Umlenkrolle dem einen Ende eines zweiarmigen Hebels zugeführt. Das andere Ende des Hebels bewegte eine elastisch fixierte Metallfahne, die bei Kontraktion der Längsmuskulatur die Ausleuchtung einer Photozelle veränderte. Da die Relation der Hebelarme 1 : 1 betrug, und die Ausschläge höchstens 1 - 2 mm betrugen, konnten auf diese Weise annähernd isometrische Kontraktionen der Längsmuskulatur erzielt werden. Die Registrierung erfolgte auf dem 2. Kanal eines Mehrfachschreibers Cardioscript-S von der Fa. FRITZ SCHWARZER.

2. Zur Messung der Kontraktionen der Ringmuskulatur

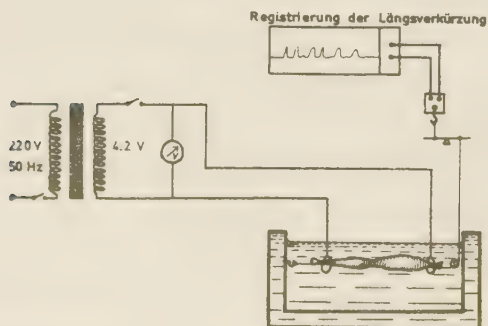
Um die Kontraktionen der Ringmuskulatur erfassen zu können, wurde in das cervikale Ende des Uterushornes ein 2 mm dicker PVC-Schlauch eingeführt und das Uteruslumen mit einem Faden

so abgebunden, daß das Schlauchlumen noch durchgängig blieb. Das cervikale Ende des Hornes und das eingeführte Schlauchende wurden im Bad fixiert. Der Schlauch wurde bereits vor dem Einbinden mit Tyrodelösung gefüllt. Sein freies Ende wurde mit einem T-förmigen Verbindungsstück versehen. An das eine Ende des Verbindungsstückes wurde ein horizontal gelagertes, graduiertes Glasrohr mit 3,5 mm dickem Lumen angeschlossen. Während der Kontraktion konnte sich nun die Flüssigkeit in dem Rohr hin und her bewegen. Durch die horizontale Lage des Rohres waren die Kontraktionen rein isotonisch, da während der Kontraktion kein Druckanstieg erfolgte, wie es in einem vertikalen Steigrohr der Fall sein würde. Das Rohr konnte wegen seines geringen Lumendurchmessers von 3,5 mm horizontal gelagert werden, da der Meniskus der Flüssigkeitssäule durch die Adhäsions- und Kohäsionskräfte in der vertikalen Stellung gehalten wurde. Eine über dem Rohr angebrachte Schlitzlampe beleuchtete eine unter ihm gelegene Photozelle. So konnten die Volumenverschiebungen und damit die isotonischen Kontraktionen der Ringmuskulatur aufgezeichnet werden. Während der Volumenverschiebung im Rohr bei einer Kontraktion veränderte sich der Stromfluß in der Photozelle. Ihn leiteten wir auf den einen Kanal eines Kathodenstrahloszillographen (Tektronix, Type 502) weiter, wo allerdings keine fortlaufende Registrierung erfolgte. Um sie zu erreichen, hatten wir die Photozelle mit dem dritten Kanal des Cardioscripten verbunden.

Die Verbindung zwischen Glasrohr und Uteruslumen konnte durch



Darst. 3 : Schema der Registrierung der Aktionspotentiale. Auf dem Zählgerät wurden diejenigen Impulse gezählt, die auf dem Direktschreiber registriert wurden.



Darst. 4 : Versuchsanordnung der dritten Versuchsreihe. Die Durchströmung erfolgte wie in den anderen Versuchsanordnungen. Alle 30 sec wurde 2 sec lang mit Wechselstrom (50 Hz; 1 V/cm) gereizt.

einen Zweiwegehahn unterbrochen werden. Das andere Ende des T-förmigen Verbindungsstückes stand mit dem Druckkopf eines statham transducers in Verbindung. Bei Kontraktion des Uterus kann nun kein Volumen mehr ausgeworfen werden, da der Zweiwegehahn geschlossen ist. Folglich steigt jetzt während der Wehe der Druck im Uteruslumen an. Die Ringmuskulatur kontrahiert sich nun isometrisch. Der erhöhte Druckanstieg während der Wehe wird auf den Druckkopf übertragen. In ihm wird dadurch der elektrische Widerstand verändert, und der hieraus resultierende veränderte Stromfluß auf ein elektrisches Manometer fortgeleitet. So kann hier auf dem Manometer der Verlauf der einzelnen Wehe beobachtet werden. Zum Zweck der fortlaufenden Registrierung hatten wir das Manometer mit dem 3. Kanal des Cardioscripten verbunden. Natürlich konnten wir Volumenverschiebung und Druckanstieg während der Wehe nicht gleichzeitig registrieren, so daß wir den 3. Kanal des Cardioscripten für beide Messungen wechselweise benutzen konnten.

Wir hatten also die Möglichkeit, entweder den Innendruck oder die Volumenverschiebung messen zu können. Anders ausgedrückt, wir sind in der Lage, von isometrischen auf isotonische Kontraktionen der Ringmuskulatur übergehen zu können und zwar kurzfristig hintereinander, nur durch ein Verstellen des Zweiwegehannes. Dies betrifft natürlich nur die Kontraktionen der Ringmuskulatur. Die Kontraktionen der Längsmuskulatur bleiben — durch die Versuchsanordnung bedingt — beinahe isometrisch.

Wichtig erschien es uns, die physikalische Leistung des Uterus während der Wehe zu errechnen und ihre Veränderung unter Pro-

gesteroneinfluß zu beobachten. Wir errechneten sie in Watt aus Wehenfrequenz, Auswurfvolumen während der einzelnen Wehe und vorgegebenem Innendruck nach der folgenden Formel:

$$1 \left[\text{Watt} \right] = \frac{V \times p}{t} \times 10^{-7} \left[\frac{\text{mp} \times \text{cm}}{\text{sec}} \right]$$

Diese Berechnung ergibt die eigentliche Leistung in physikalischem Sinn. In bisherigen Untersuchungen mit Innendruckmessungen bei Tier und Mensch wurde die "Montevideo-Einheit" (CALDEYRO-BARCIA) benutzt. Sie errechnet sich aus dem Produkt von Druckanstieg in der Wehe und der Wehenzahl in 10 min. Sie erlaubt keine Aussage über die physikalische Leistung des Organes. Die "activity" in Montevideo-Einheiten konnte durch das kurzfristige Wechseln zwischen isotonischen und isometrischen Kontraktionen ebenfalls bestimmt werden.

3. Messung der elektrischen Aktivität

Die Aktionspotentiale wurden extrazellulär am cervikalen Ende des Uterushornes abgeleitet. Wir verwendeten eine mit Isolierlack überzogene Stahlnadel von ca. 0,1 mm Durchmesser, deren Spitze abisoliert war. Als Gegenelektrode diente ein chloriertes Silberblech, das in die Badeflüssigkeit tauchte. Die Aktionspotentiale wurden (Darst. 3)

- a) auf dem 2. Kanal des Oscillographen aufgefangen und konnten von hier photographisch aufgenommen werden.
- b) Um eine fortlaufende Registrierung der Aktionspotentiale zu erreichen, wurden sie außerdem noch auf einen Direktschreiber weitergeleitet, nämlich auf den 1. Kanal unseres Cardioscripten. Da die Aktionspotentiale der glatten Mus-

kulatur im Vergleich zu denen der quergestreiften Muskulatur relativ träge sind, konnten sie auf dem Direktschreiber ohne Mühe registriert werden. Auch ein Nachzeichnen der Abbildungen des Direktschreibers zum Zwecke des Abphotographierens erübrigte sich allgemein. Die Zeitkonstante des Direktschreibers betrug 0,3 sec. Hierdurch wurden die langsamen Potentialschwankungen nicht erfaßt, und es kam zwischen den Aktionspotentialen eine gerade Grundlinie zustande.

- c) Vom Direktschreiber wurden die Aktionspotentiale außerdem noch auf ein elektronisches Zählgerät von Philips übertragen. Deswegen hatten wir die langsamen Potentialschwankungen am Direktschreiber ausgeblendet, um eine bessere Zählung zu erreichen. Somit hatten wir in der Anzahl der Aktionspotentiale ein relatives Maß für die elektrische Aktivität. Minimale Fernpotentiale wurden hierbei nicht mitgezählt.

Die Durchströmung mit Tyrodelösung erfolgte wie oben. Das hier verwendete Bad faßte ca. 25 ml. Sein Inhalt konnte in ca. 5 min nahezu erneuert werden. Die Temperatur wurde mittels eines elektrischen Umlaufthermostaten zwischen 37° und 38° C gehalten.

Zunächst untersuchten wir mit dieser nun beschriebenen Apparatur die Progesteronwirkung auf die Leistung und auf die Aktionspotentiale des spontan arbeitenden und des oxytocinstimulierten Uterus bei einem vorgegebenem Innendruck von 5 cm H₂O. Für die Oxytocinstimulierung benutzten wir verschiedene Oxytocinkonzentrationen. Wir gaben die Oxy-

tocinmengen zuerst in das Progesteron-freie, dann in das Progesteron-gesättigte Bad. Im Anschluß an die chemische Reizung benutzten wir eine variable mechanische Reizung als Stimulus für den Uterus. Als mechanische Reizung diente uns die Dehnung der Uteruswand. Je größer das Füllungsvolumen im Uteruscavum war, desto größer waren auch der Innendruck und die Wandspannung. Wir begannen mit $p = 0$ cm H_2O . Über $p = 2, 4, 7, 10, 15, 25$ cm H_2O erreichten wir den Füllungsdruck von $p = 35$ cm H_2O . Die Entdehnung erfolgte über die gleichen Druckstufen. Jede Druckänderung nahmen wir in normaler Tyrodelösung vor, ließen den Uterus eine Zeitlang sich den neuen Verhältnissen anpassen, und schalteten dann auf Progesteron-gesättigte Tyrodelösung um. Nach ca. 15 min Progesteroneinwirkung ließen wir das Bad 20 min mit reiner Tyrodelösung durchströmen, bevor wir zur nächsten Druckstufe übergingen. Das wiederholte sich bei allen Druckänderungen.

III. Versuchsreihe

Die Kontraktionen der Längsmuskulatur bei elektrischer Reizung

Außer der chemischen und mechanischen Reizung untersuchten wir die Progesteronwirkung am elektrisch gereizten Uterusmuskel (Darst. 4). Hierfür brachten wir ein wie oben vorbehandeltes Uterushorn horizontal ins Bad. Das eine Ende des Uterushornes wurde im Bad fixiert, das andere mit einem Faden abgebunden, und der Faden über eine Ulenkrolle dem einen Ende eines zweiarmligen Hebels zugeführt. Das andere Ende des Hebels bewegte eine elastisch fixierte Metallfahne, die bei Kontraktion der

Längsmuskulatur die Ausleuchtung einer Photozelle veränderte. Die Photozelle stand mit einem Kanal des Cardioscripten in Verbindung. Die Kontraktionen wurden hier fortlaufend registriert. Als Reizelektroden dienten zwei Platinringe von 8 mm Ø und einem Abstand von 4 cm. Als Reizstrom benutzten wir Wechselstrom, der aus dem Netz entnommen wurde. Wir formten ihn mit einem Transformator auf 4,2 Volt um. Die Frequenz betrug ca. 50 Hz. Da der Abstand der Elektroden voneinander 4 cm betrug, ergab sich eine effektive Reizspannung von 1,05 V/cm. Alle 30 sec wurde der Reizstrom 2 sec lang eingeschaltet.

Der Firma SCHERING AG danken wir für die freundliche Überlassung von kristallinem Progesteron (Reinsubstanz) und der Firma BEHRING AG für ihre Übersendung von lyophilisiertem Rinderalbumin.

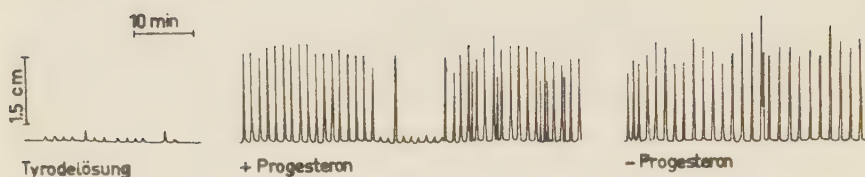


Abb. 1 : Der Einfluß des Progesterons (1×10^{-5} g/ml) auf den spontan arbeitenden Uterus. Ist der Muskel an der Schwelle seiner Kontraktionstätigkeit, dann werden die kleinen Schwellenkontraktionen unter Progesteroneinwirkung in submaximale vergrößert. Auch nach Progesteronentzug bleiben die Kontraktionen manchmal bestehen. ($1,5 \text{ cm} \hat{=} 0,5 \text{ cm}$ Verkürzungslänge)



Darst. 5 : Die Spontankontraktionen unter Progesteroneinfluß. In Progesteron-gesättigter Tyrodelösung (1×10^{-5} g/ml) nehmen Amplitude und Frequenz deutlich zu.

ERGEBNISSE

I. Versuchsreihe

Die Aufzeichnung der Kontraktionen der Längsmuskulatur in der Magnus-Kehrer-Apparatur

A) Der Einfluß von Progesteron (Reinsubstanz)

1. auf die Spontankontraktionen

Nach Fixation der Gebärmutter im Bad arbeitet der Muskel meist für einige Zeit spontan, läßt aber dann in seinen Kontraktionen allmählich nach. Wir warten diese Zeit ab, bevor wir unseren eigentlichen Versuch beginnen. Dieser Vorlauf beträgt durchschnittlich 160 min. Meistens kommen in den nächsten Stunden keine spontanen Kontraktionen mehr zustande.

Ist die Spontanaktivität vollkommen zum Erliegen gekommen, dann bewirkt Progesteron keine Veränderung. Ist aber der Muskel an der Schwelle seiner Kontraktionstätigkeit, wie es gelegentlich im Anschluß an die Anfangskontraktionen der Fall ist, so steigern sich die kleinen Schwellenkontraktionen unter Progesteroneinwirkung bis zu submaximalen Kontraktionen. Die Wehenfrequenz wird ebenfalls gesteigert (Abb. 1, Darst. 5). In Abb. 1 gehen allerdings auch nach Progesteronentzug die Kontraktionen nicht zurück. Dies ist ein Phänomen, dem wir auch in anderen Versuchen begegnen werden. Je länger wir den Muskel mit Progesterongesättigter Nährlösung umspülen, umso langsamer gehen nach Progesteronentzug die Kontraktionen auf ihre Ausgangslage zurück. Meist wird die Ausgangslage gar nicht mehr erreicht. Deshalb

müssen wir, wenn wir die Wirkung des Progesterons in einem Versuch wiederholt prüfen und keinen Artefakt erhalten wollen, die Progesteron-gesättigte Lösung nur kurzfristig den Muskel umspülen lassen.

Arbeitet der Uterus schon spontan mit submaximalen Kontraktionen, so führt Progesteron nur zu einer leichten Frequenz- und zu einer kaum noch wahrnehmbaren Amplitudenzunahme.

2. auf die Kontraktionen bei verschiedenen Oxytocinkonzentrationen

Soll ein Progesteroneffekt darstellbar sein, so muß der Uterus schon ohne Progesteroneinfluß kleine Kontraktionen aufweisen oder wenigstens an der Schwelle seiner Kontraktionstätigkeit sein. In den meisten Fällen ist aber die Erregungsschwelle scheinbar zu hoch, und Progesteron kann infolgedessen keine Änderung bewirken. Um die Reizschwelle zu erniedrigen, geben wir nun in das Bad steigende Oxytocinmengen. Die Progesteronkonzentration bleibt in allen Versuchen gleich. Hierbei können wir zunächst sehen, daß nicht alle Uteri in der gleichen Weise reagieren, d.h. wenn das eine Uterushorn sich bei einer bestimmten Oxytocinkonzentration regelmäßig kontrahiert, kann es dasjenige von einem anderen Tier erst bei der 10fach höheren Konzentration.

Abb. 2 a zeigt uns, daß Kontraktionsamplitude und -frequenz mit steigender Oxytocindosis zunehmen. Wir können erkennen, daß bei 0,01 mE Oxytocin/ml minimale Kontraktionen auftreten, die sich bei 0,03 mE und 0,1 mE/ml noch steigern (Darst. 6, 7).

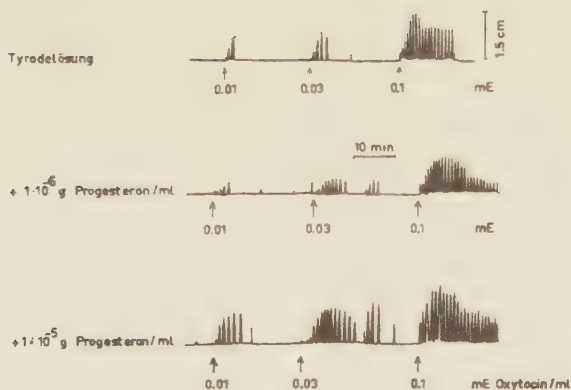


Abb. 2a : Das Verhalten des Uterus bei verschiedenen Progesteron- und Oxytocinkonzentrationen. Je mehr Progesteron sich im Bad befindet, desto größer ist die Kontraktionsfrequenz und -amplitude.

(1,5 cm $\pm$ 0,5 cm Verkürzungslänge)

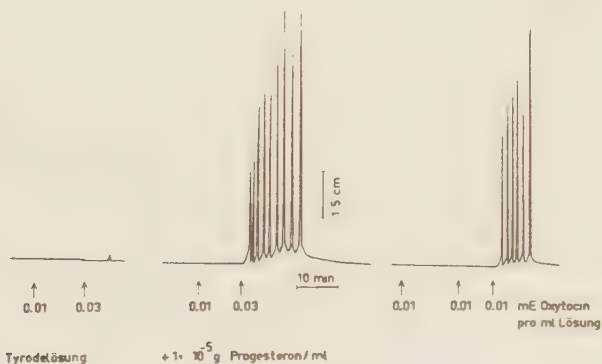
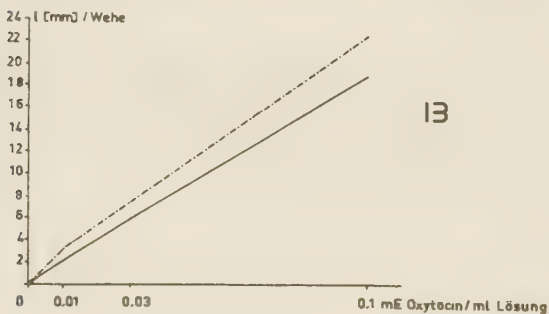
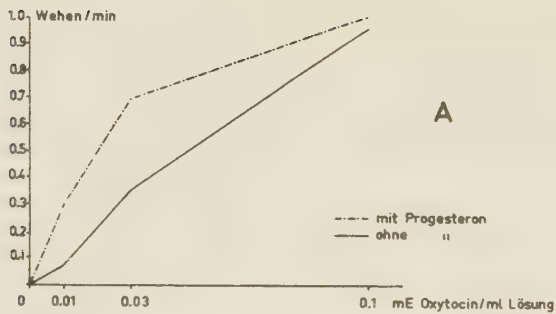
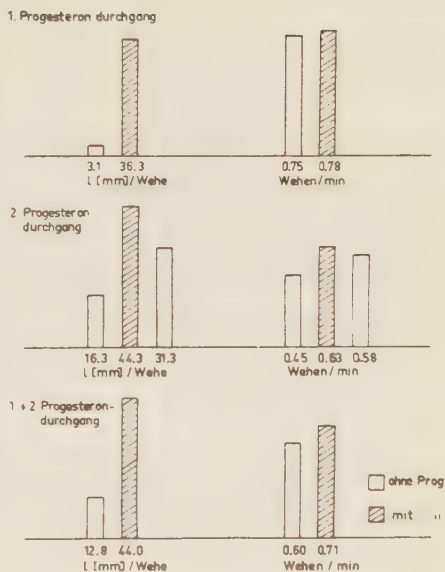
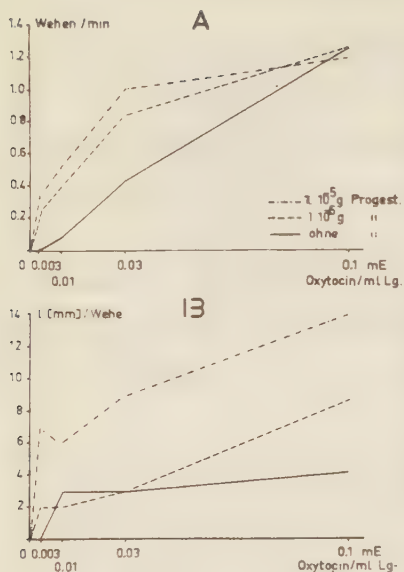


Abb. 2b : Das Verhalten des Uterus unter Progesteroneinfluß (1×10^{-5} g/ml) bei verschiedenen Oxytocinkonzentrationen. Während sich das Organ in Wirkstoff-freier Lösung nicht kontrahiert, treten die Kontraktionen nach Progesteronzusatz bei 0,03 und 0,01 mE Oxytocin/ml auf.

(1,5 cm $\pm$ 0,5 cm Verkürzungslänge)



Darst. 6 : Das Verhalten des Uterus unter Progesteroneinwirkung (1×10^{-5} g/ml) bei verschiedenen Oxytocinkonzentrationen. Bei 0,03 mE Oxytocin/ml ist der positive Progesteroneffekt am deutlichsten hinsichtlich der Frequenzsteigerung, hinsichtlich der Amplitudenzunahme dagegen bei 0,1 mE Oxytocin/ml.



links Darst. 7 : Abhängigkeit der Wehenfrequenz und der Kontraktionsamplitude von verschiedenen Progesteron- und Oxytocinmengen in graphischer Darstellung.

rechts Darst. 8 : Die Progesteronwirkung auf den mit 0,03 mE Oxytocin/ml stimulierten Uterus. Die Amplitude geht nach Progesteronentzug nie auf die Ausgangslage zurück. Die Kontraktionsfrequenz nimmt nach dem 1. Progesterondurchgang ab, nach dem 2. erreicht auch sie nicht mehr die Ausgangslage (vor dem 2. Progesterondurchgang). Die zusammenfassende Darstellung zeigt den positiven Progesteroneffekt in Frequenz und Amplitude während des ganzen Versuches.

Unter gleichzeitigem Progesteroneinfluß werden Kontraktionsamplitude und -frequenz noch mehr vergrößert (Abb. 2 a, Darst. 6,7). Das Optimum der Amplitudenzunahme liegt bei 0,03 mE, das der Frequenzzunahme bei 0,1 mE Oxytocin/ml.

Die Aktivitätszunahme des Uterusmuskels unter Progesteroneinwirkung zeigt uns besonders deutlich ein Ausschnitt aus einem Versuch, in dem ohne Progesteronzusatz bei 0,01 mE und 0,03 mE Oxytocin/ml keine Kontraktionen auftreten. Durchströmen wir das Bad jedoch mit Progesteron-gesättigter Lösung, so kontrahiert sich das Organ maximal bei den gleichen Oxytocinmengen (Abb. 2 b).

Auch eine geringere Progesteronkonzentration führt zu einer Aktivitätszunahme des Uterus, nur in weniger großem Ausmaß (Abb. 2 a, Darst. 7). 1×10^{-6} g Progesteron/ml steigert in dem Einzelversuch die Frequenz. Die Kontraktionsstärke nimmt anfangs ab, dann aber deutlich zu. Bei der höheren Progesteronkonzentration von 1×10^{-5} g Progesteron/ml schließlich ist neben der deutlicheren Frequenzsteigerung auch eine erheblich größere Kontraktionsamplitude zu erkennen. Die Frequenz von 1,3 Kontraktionen/min scheint nicht überschritten werden zu können, so daß bei 0,1 mE Oxytocin ohne und mit Progesteroneinwirkung die gleiche Wehenfrequenz auftritt.

3. bei ständiger Oxytocinstimulierung

Da wir sehen, daß Progesteron keinen Einfluß zeigt, wenn die Erregungsschwelle noch zu hoch ist, verringern wir die Schwelle durch eine ständige Oxytocinstimulierung. Aus Darst. 6 und 7

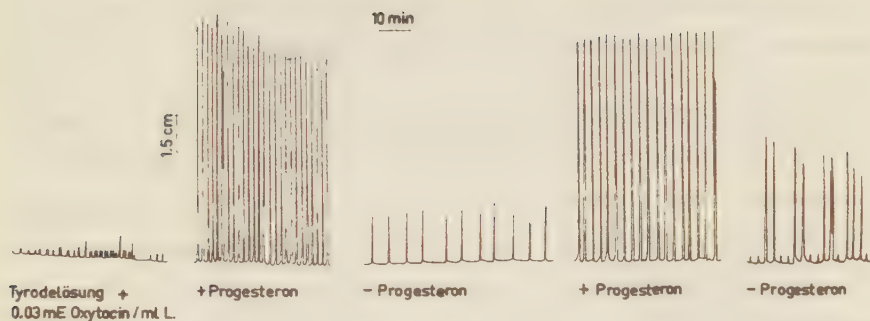


Abb. 3 : Die Progesteronwirkung auf den mit 0,03 mE Oxytocin pro ml Nährlösung stimulierten Uterus. Die Amplitude geht nach einem Progesterondurchgang nicht mehr auf die Ausgangslage zurück. Die Kontraktionsfrequenz nimmt nach dem 1. Progesterondurchgang ab, nach dem 2. Durchgang erreicht auch sie nicht mehr die Ausgangsfrequenz.

(1,5 cm $\hat{=}$ 0,5 cm Verkürzungslänge)

kann man erkennen, daß bei 0,03 mE Oxytocin/ml die mechanische Aktivitätszunahme unter Progesteroneinfluß am deutlichsten ist. Deshalb umspülen wir den Uterus während der gesamten Versuchsdauer mit 0,03 mE Oxytocin pro ml Tyrodelösung.

Bei dieser ständigen Stimulierung arbeitet der Uterus im Durchschnitt mit kleinen, aber frequenten Kontraktionen, nachdem diejenigen Kontraktionen abgeklungen sind, die immer zu Beginn des Versuches auftreten, dann aber sistieren. Geben wir nun Progesteron ebenfalls in die Tyrodelösung, so nehmen die Kontraktionsamplituden sehr deutlich zu. Auch eine Frequenzsteigerung tritt ein, die aber weniger deutlich ist (Abb. 3, Darst. 8). Je länger wir nun das Progesteron im Versuch lassen, desto weniger gehen die Kontraktionen nach Progesteronentzug auf die Ausgangslage zurück; ebenso wie wir es oben schon bei den Spontankontraktionen gesehen haben. Nach einem zweiten Progesterondurchgang bleibt eine noch größere mechanische Aktivität bestehen (Abb. 3, Darst. 8).

In einem Einzelversuch verwenden wir das mittlere Drittel eines puerperalen Uterushornes in der gleichen Weise wie das nichtschwangere. Das Tier hat drei Stunden zuvor geworfen. Das Organ arbeitet spontan. Es antwortet auf Progesteronzusatz zur Nährlösung mit einer geringen Tonuszunahme.

Wir sehen in diesen technisch einfach durchführbaren Versuchen einen eindeutig positiven Effekt des Progesterons am spontan arbeitenden und am oxytocinstimulierten Rattenuterus. Die Schwierigkeit aller Versuche liegt darin, den Uterus an die

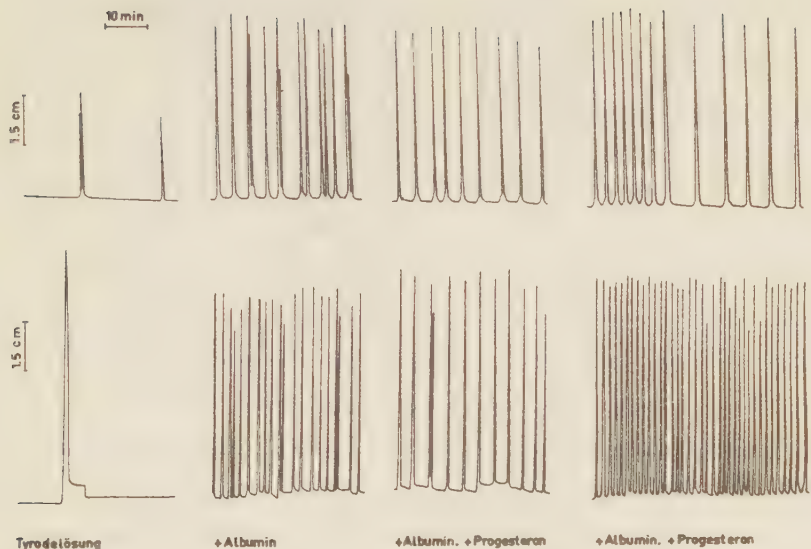


Abb. 4 : Die Wirkung von Progesteron in Albumin-haltigem Milieu. Albumin hat einen eigenen positiven Effekt. Im 1. Durchgang mit Albumin (0,3 %ig) und Progesteron (1×10^{-5} g/ml) bleiben die Amplituden unverändert, die Frequenz nimmt etwas ab. Im 2. Durchgang verändern sich die Amplituden wiederum nicht, die Frequenz nimmt jedoch jetzt deutlich zu. In der oberen Kurve hört die Frequenzsteigerung nach kurzer Zeit auf. Wir sehen also keine einheitliche Progesteronwirkung in Albumin-haltigem Milieu. Die beiden Hörner der Ratte befinden sich gleichzeitig im Bad (obere und untere Kurve).

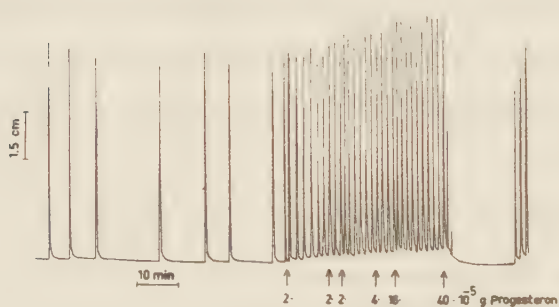
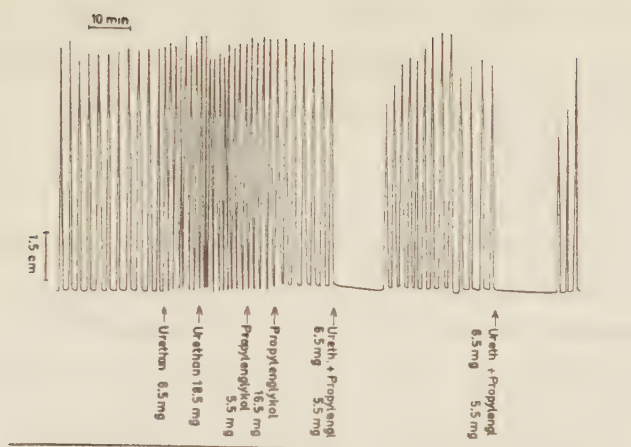
Schwelle seiner Kontraktionstätigkeit zu bringen, da bei maximaler Tätigkeit kaum noch ein deutlicher Progesteroneffekt zu erkennen ist.

4. im Albumin-haltigen Milieu

WESTPHAL u.a. konnten zeigen, daß das zugeführte Progesteron im Blut an Albumin gebunden, dadurch inaktiviert und so im Organismus transportiert wird. Um die Wirkung dieses Albumin-gebundenen Progesterons zu prüfen, stellen wir uns eine 0,3 %ige Rinderalbuminlösung her und fügen Progesteron hinzu. Die 0,3 %ige Lösung genügt nach den Angaben von WESTPHAL, um das gesamte wasserlösliche Progesteron zu binden. Das Albumin, das wir hierfür verwenden, hat einen eigenen positiven Effekt (Abb. 3). Progesteron führt in Verbindung mit dem Protein nicht immer zu der oben aufgezeigten Aktivitätssteigerung. Oft zeigt auch das eine Horn die beschriebene Progesteronwirkung, während das andere Horn, das sich im gleichen Bad befindet, die Wirkung nicht erkennen läßt (Abb. 4). Eine höhere Konzentration von 3×10^{-5} g Progesteron/ml hat jedoch stets eine Kontraktionszunahme zur Folge. An einem graviden Uterus führte es sogar zu einem Tonusanstieg.

B. Der Einfluß von Proluton^R i.v., Urethan und Propylenglykol

In einigen Versuchen bestimmen wir die Wirkung von Proluton^R i.v. (SCHERING AG) und erzielen damit bis zu einer Konzentration von $1,6 \times 10^{-4}$ g Progesteron/ml keine Hemmwirkung, im Gegenteil sogar eine Frequenzsteigerung (Abb. 6). Erst bei einer Konzen-



oben Abb. 5 : Die Wirkung der Lösungsvermittler Urethan und Propylenglykol. Beide Substanzen für sich ergeben in einer Konzentration von 6,5 mg/50 ml bzw. 5,5 mg/50 ml eine Frequenzzunahme, ebenso die dreifache Menge. Wenn wir beide zusammen ins Bad geben, tritt ein völliges Sistieren der Kontraktionen ein. (1,5 cm $\pm$ 0,5 cm Verkürzungslänge)

unten Abb. 6 : Proluton^R i.v. in seiner Wirkung auf die Motilität des Uterus. Als Nährlösung dient Progesteron-gesättigte Tyrodelösung. Bis zu einer Konzentration von 16×10^{-5} g Progesteron/ml als Proluton wird Frequenz und Amplitude gesteigert. Erst bei 40×10^{-5} g/ml erfolgt ein völliges Sistieren der Kontraktionen. (1,5 cm $\pm$ 0,5 cm Verkürzungslänge)

tration von $4,0 \times 10^{-4}$ g Progesteron/ml tritt eine bleibende Erschlaffung ein. Wie MOSLER schon zeigen konnte, führen Propylenglykol und Urethan selbst, welche beide als Lösungsvermittler im Proluton i.v. enthalten sind, zu einer Aktivitätsminderung. In unseren Versuchen zeigt jeder Lösungsvermittler allein in einer Konzentration von 0,13 mg Urethan/ml und 0,11 mg Propylenglykol/ml keine deutliche Erschlaffung. Sie ist aber sofort zu erzielen, wenn wir beide Lösungsvermittler zusammen ins Bad geben (Abb. 5). Sie addieren sich in ihrer Wirkung. In diesen Mengen bewirken jeweils Urethan und Propylenglykol für sich also eine Aktivitätssteigerung. In höheren Konzentrationen wirkt jedoch jeder Lösungsvermittler für sich allein schon motilitätshemmend.

II. Versuchsreihe

Der Einfluß der Dehnung auf den Rattenuterus

Bevor wir auf die Progesteronwirkung eingehen, wollen wir zuerst den allgemeinen Kontraktionsverlauf beschreiben und die Ergebnisse, die wir bei der verschieden großen Dehnung der Uteruswand gewinnen konnten.

A. Die spontanen Kontraktionen

1. Die Aktionspotentiale

Beginnen wir mit den auf unseren Kurven zu oberst registrierten Aufzeichnungen, den Aktionspotentialen. Wir sehen, daß am nichtschwangeren Uterus die Kontraktionen ausnahmslos von tetanischen Erregungssalven begleitet sind (Abb. 7 - 21). Das gleiche gilt auch für den schwangeren Uterus, wie wir es in einem einzelnen

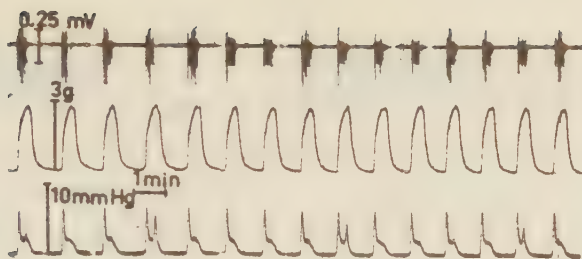


Abb. 7 : Der Kontraktionsverlauf. Auf dem 1. Kanal des Registriergerätes werden die Aktionspotentiale, auf dem 2. Kanal die Kontraktionen der Längsmuskulatur und auf dem 3. die Kontraktionen der Ringmuskulatur registriert. Die Größenordnung der Aktionspotentiale liegt etwa zwischen 0,2 und 0,4 mV. Der Kontraktionsverlauf der Ringmuskulatur ist stets steiler als derjenige der Längsmuskulatur. Manchmal tritt ein wiederholter Kontraktionsanstieg der Ringmuskulatur auf. (Näheres siehe Text)

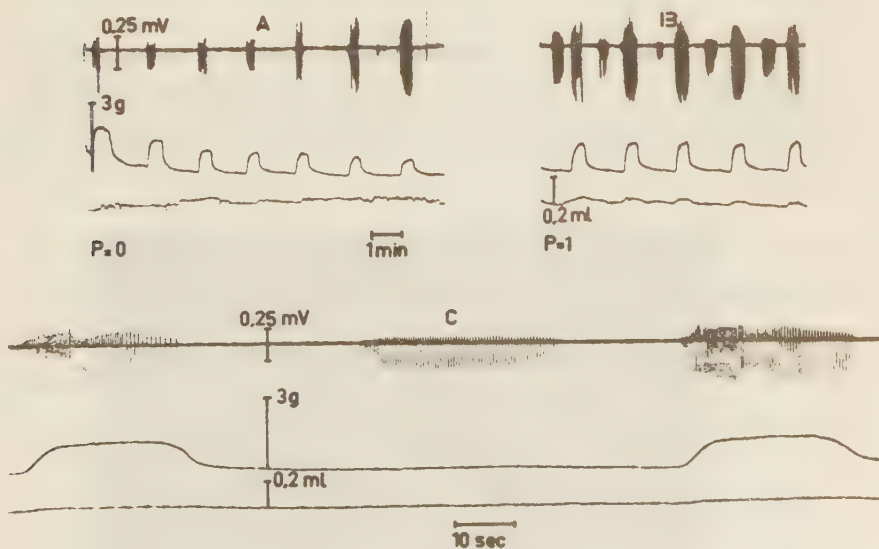


Abb. 8 : Aktionspotentiale einer einzelnen Muskelfasereinheit.

- A) In der refraktären Phase sind keine Aktionspotentiale vorhanden.
- B) Mit höherem Füllungsdruck treten sie auf. Sie sind von keiner erkennbaren mechanischen Antwort begleitet.
- C) Sie sind gleichförmig in Frequenz und Amplitude.

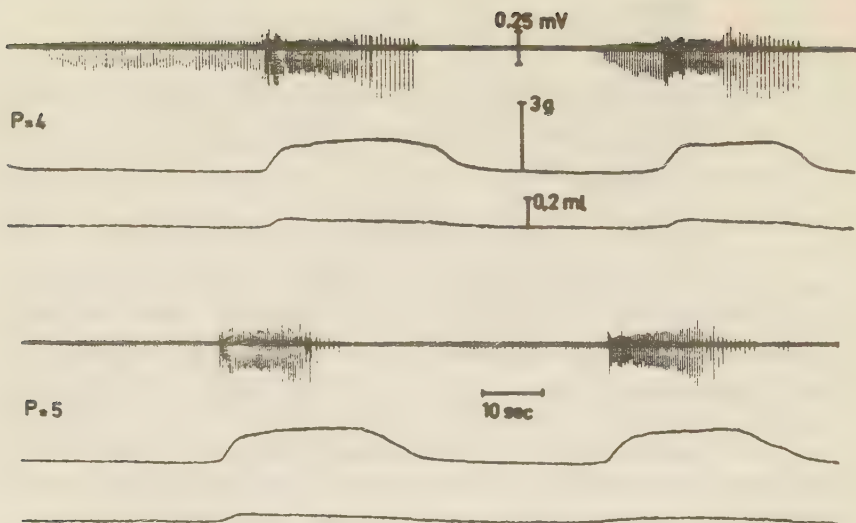


Abb. 9. $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$: Die Aktionspotentiale einer einzelnen Fasereinheit können in die eigentliche Aktionspotentialserie übergehen, ohne sich auf diese und die Kontraktion auszuwirken.
 $p = 5 \text{ cm H}_2\text{O}$: Bei Erhöhung des Füllungsdruckes schwinden diese Aktionspotentiale wieder.

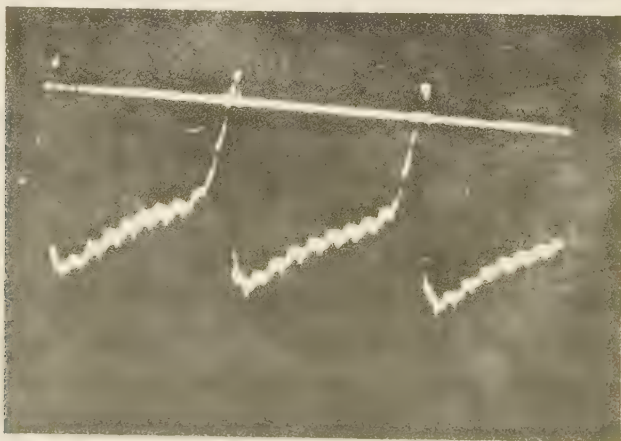


Abb. 10 : "Prepotentials". Die zunehmende Depolarisation bis zum Eintreten der Spitzenentladung ist Ausdruck für die Automatie einer Muskelzelle.

Versuch beobachten konnten. Die Aktionspotentialsalven beginnen kurz vor der mechanischen Kontraktion und enden etwa mit dem Kulminationspunkt von Ring- und Längsmuskulatur. Manchmal setzen sie jedoch auch später ein und enden infolgedessen später, wie es besonders deutlich auf Abb. 18 ersichtlich ist. Zu Beginn ist stets eine erheblich größere Aktionspotentialfrequenz zu verzeichnen als im weiteren Verlauf, wo die Aktionspotentiale an Zahl immer mehr abnehmen, bis sie schließlich ganz verschwunden sind (Abb. 8, 9, 18 - 21). Eine neue Zunahme der Frequenz kann zu einem wiederholten Anstieg der Kontraktion führen (Abb. 11 A). Auch die Aktionspotentialamplitude innerhalb einer Wehe ist nicht konstant, sie ändert sich ständig.

Wir leiten stets am cervikalen Ende des Uterushornes ab, wo wir die beste Ableitmöglichkeit finden. Am ovariellen Ende sind nämlich weniger und auch später einsetzende Aktionspotentiale zu registrieren (Abb. 18).

Gar nicht so selten erscheinen Aktionspotentiale, die zwischen zwei Wehen auftreten und ein gleichförmiges Bild bieten, was Frequenz und Amplitude betrifft (Abb. 8, 9). Diese Erscheinungen sind an einer anderen Ableitestelle nicht mehr zu beobachten. Sie tauchen aber erneut auf, wenn wir die Elektrode auf die alte Stelle zurückbringen. Die Frequenz dieser Aktionspotentiale ist stets geringer und die Amplitude kleiner als die der nachfolgenden wie auch der vorausgehenden Erregungssalve. Ob sie in der Wehenpause isoliert auftreten (Abb. 8) oder teilweise schon in den normalen Erregungsvorgang hineingeraten (Abb. 9), ruft keinen erkennbaren Unterschied hervor. Diese Aktionspoten-

tiale führen nur zu einer geringen mechanischen Antwort, die manchmal gar nicht registriert werden kann, weil sie für das mechanische Registriersystem zu gering ist. Wenn wir Abb. 11 genauer ansehen, so fällt uns auf, daß bei A fast noch keine solche Aktionspotentiale zu erkennen sind. Hier herrscht der Vordruck von $p = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$ vor. In Abb. 8 B, C verzeichnen wir den Vordruck von $p = 1 \text{ cm H}_2\text{O}$; jetzt erkennen wir deutlich diese Aktionspotentiale, ebenso auch auf Abb. 9 bei $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$. Steigern wir den Innendruck noch mehr, dann werden sie wieder kleiner (Abb. 9, $p = 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) und verschwinden bei noch höheren Drucken vollständig.

Bei der Registrierung der Aktionspotentiale auf dem Oscillographen können wir weiterhin folgende Eigentümlichkeit sehen. Zwischen den einzelnen Aktionspotentialen ist das Membranpotential nicht konstant, sondern nimmt langsam bis zu einem kritischen Wert ab, von wo aus dann die Entladung erfolgt (Abb. 10).

Da der glatte Muskel bekanntlich eine geringere elektrische Entladungsfrequenz für eine Kontraktion benötigt als der quergestreifte Muskel, ist an ihm das Phänomen der Summation einfacher ersichtlich. In einem unserer Versuche, in dem die Aktionspotentialfrequenz pro Wehe besonders gering ist, können wir den Summationseffekt deutlich in spontanen Kontraktionsabläufen beobachten. Eine neue Serie von Aktionspotentialen führt in Abb. 11 A zu einer erneuten Kontraktion der Ringmuskulatur, während sie in der Längsmuskulatur zu einer deutlichen Summation führt, da hier der Kontraktionszyklus noch nicht beendet ist. Ist der Abstand zwischen zwei Aktionspotentialserien zu gering, so erschlafft der Muskel nicht mehr, sondern steigert seinen

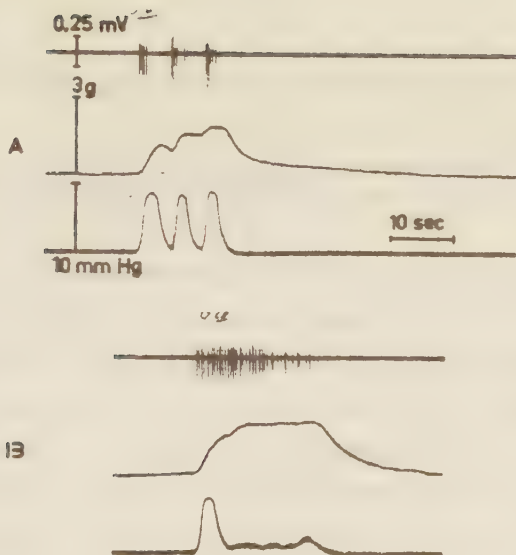


Abb. 11A : Summation. Sie ist an den Kontraktionen der Langsmuskulatur gut zu erkennen, wogegen sie in der Ringmuskulatur nicht auftritt, da hier ein kürzerer Kontraktionsablauf vorhanden ist.

Abb. 11B : Der Druckanstieg im Uteruscavum (3. Kanal) wird infolge unserer Versuchsanordnung allein von der Ringmuskulatur bewirkt. Denn, während der Druckanstieg beinahe schon vollständig wieder zurückgegangen ist, erreicht die Spannung der Langsmuskulatur erst ihren höchsten Wert.

Verkürzungsgrad. Gewöhnlich treten aber mehr Aktionspotentiale pro Wehe auf, als es hier der Fall ist.

2. Die Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur

Mit den elektrischen Erscheinungen gehen stets die Längsverkürzung und der sich steigernde Innendruck parallel. Wenn wir beide Kontraktionskurven betrachten (Abb. 7), so können wir einen stets gleichbleibenden Unterschied erkennen: Die Längsverkürzung - durch die längsverlaufenden Muskelfasern bewerkstelligt - hat einen relativ flachen Anstieg und Abfall. Der Innendruck dagegen erreicht schneller seinen Kulminationspunkt und fällt wieder in kürzerer Zeit ab. Jedoch geht er nicht bis zur Ausgangslage zurück, sondern nur einen gewissen Betrag und beschreibt dann zunächst ein Plateau, um sich dann langsam dem Ausgangswert zu nähern (Abb. 7). Der Innendruck kann aber auch kontinuierlich langsam die Grundlinie erreichen (Abb. 14, 19, $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$). Manchmal kommt es während einer einzigen Kontraktion der Längsmuskulatur zu wiederholten Verkürzungen der Ringmuskulatur und somit zu wellenförmigen Druckanstiegen (Abb. 7). Der Kontraktionsverlauf der Längsmuskulatur zeigt diesen wellenförmigen Verlauf nie.

Beide Kontraktionen, die der Längs- und die der Ringmuskulatur sind etwa um dieselbe Zeit beendet und beginnen auch gleichzeitig. Des öfteren kann man jedoch beobachten, daß der Innendruckanstieg etwas früher beginnt, etwa 0,1 sec (Abb. 18).

Wenn das Organ nach der Präparation zunächst einige Stunden

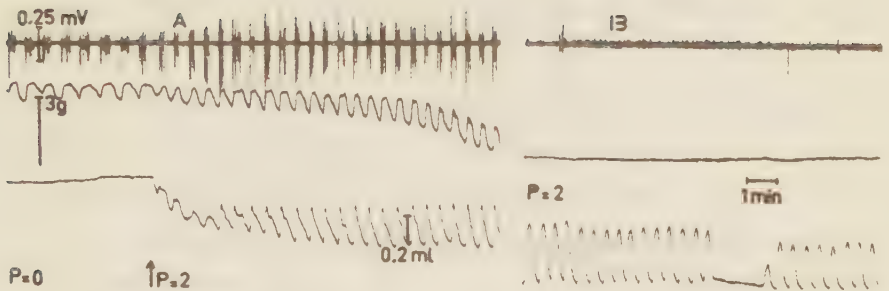


Abb. 12 : A) Bei Steigerung des Füllungsdruckes von $p = 0$ auf $p = 2\text{ cm H}_2\text{O}$ ($\uparrow$) fließt Tyrodelösung aus dem eingebundenen Schlauch in das Uteruscavum. Dadurch senkt sich auf dem Registriergerät die Grundlinie. Der Muskel braucht eine gewisse Zeit, um sich den neuen Bedingungen anzupassen. Der Kulminationspunkt der Kontraktionen erreicht nicht die Grundlinie von $p = 0\text{ cm H}_2\text{O}$. Folglich behält er noch ein Restvolumen während der Kontraktion zurück.

B) Inzwischen erfolgte eine Aufdehnung der Uteruswand bis $65\text{ cm H}_2\text{O}$. Bei der anschließenden Entdehnung fallen die Aktionspotentiale und die Kontraktionen der Langmuskulatur weg. Die Ringmuskulatur kontrahiert sich noch regelmäßig.

bei 4° C aufbewahrt und dann erst in den Versuch genommen wird, kann sogar ein Nachhinken der Längsverkürzung bis zu 2 sec gesehen werden.

Außerdem sei an dieser Stelle erwähnt, daß der Innendruck in unseren Versuchen ausschließlich von der Ringmuskulatur hervorgerufen wird, denn die Kontraktionen der Längsmuskulatur sind - durch die Versuchsanordnung bedingt - beinahe rein isometrisch. Deutlich zeigt dies Abb. 11 B. Der Innendruck geht beinahe schon wieder auf den Ausgangswert zurück, während die Längsmuskulatur erst ihren höchsten Spannungsgrad erreicht.

B. Die Dehnung der Uteruswand als Kontraktionsreiz

In den ersten Versuchsanordnungen haben wir einen positiven Progesteroneffekt gesehen. Jetzt benutzen wir einen mechanischen Reiz als Stimulus. Als mechanische Reizung verwenden wir eine verschieden große Auffüllung des Uteruscavums und somit eine verschieden starke Vordehnung der Uteruswand. Wir verändern den vorgegebenen Innendruck schrittweise von 0 bis 35 cm H₂O. Über $p = 35$ cm H₂O gehen wir nicht hinaus, da hier die Grenze liegt, an der die Uteri noch ein meßbares Volumen auswerfen. Außerdem bewirkt eine weitere Dehnung meist einen irreversiblen Schaden an der Muskelwand, wie z.B. in einem Versuch, in dem nach einer Dehnung bis zu 65 cm H₂O die Längsmuskulatur sich nicht mehr kontrahiert, und auch keine Aktionspotentiale mehr abzuleiten sind (Abb. 13). Seltsamerweise bleibt die Ringmuskulatur intakt und führt zu rhythmischen Druckanstiegen.

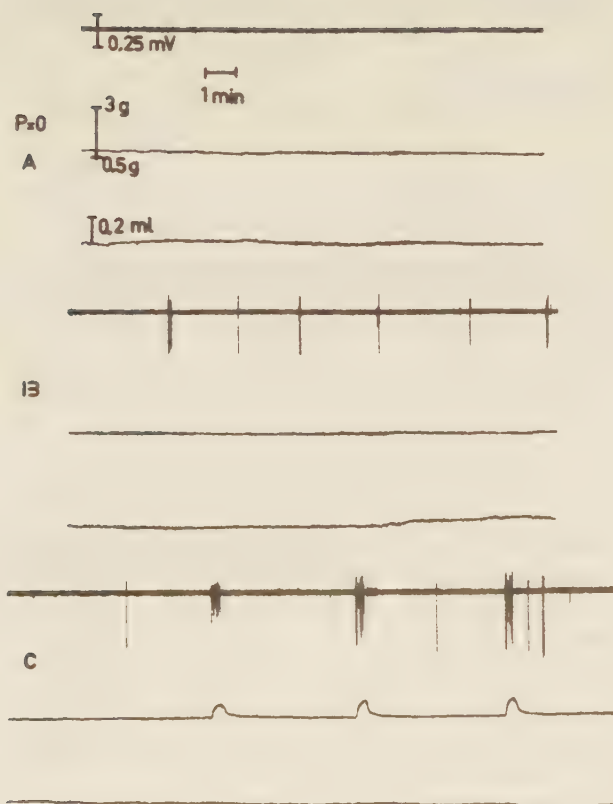


Abb. 13 : Das Entstehen von Kontraktionen unter Progesteroneinwirkung (1×10^{-5} g/ml) bei einem Füllungsdruck von $p = 0$ cm H_2O .

- A) In reiner Nährlösung treten keine Kontraktionen auf.
- B) In Progesteron-gesättigter Lösung erscheinen zunächst nur Aktionspotentiale ohne mechanische Verkürzung. Die Ableitung erfolgt wahrscheinlich am Ort einer lokalen Erregungsbildung.
- C) Meistens treten mit den Aktionspotentialen in Progesteron-gesättigter Lösung auch die Kontraktionen auf.

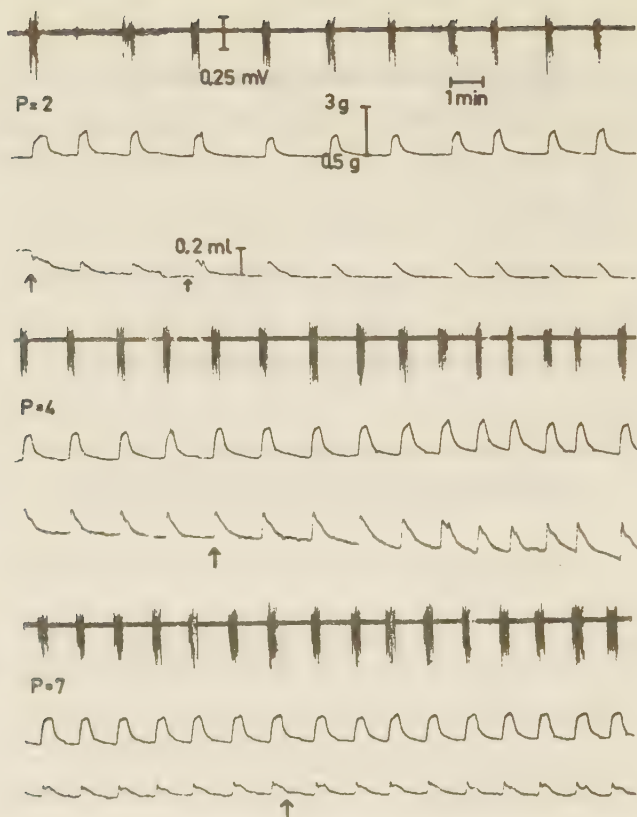


Abb. 14 .:

$p = 2$ cm H_2O : Bei der ersten Markierung (↑) wird der Innen-
druck von $p = 0$ auf $p = 2$ cm H_2O erhöht. Es setzen nun
rhythmische Kontraktionen ein. Bei der zweiten Markie-
rung (↑) wird das Bad mit Progesteron-gesättigter Lö-
sung durchspült. Es erfolgt eine Frequenz- und eine ge-
ringe Amplitudenzunahme der Kontraktionen.

$p = 4$ und 7 cm H_2O : Die Wehenfrequenz nimmt mit steigendem
Füllungsvolumen zu. Unter Progesteroneinfluß (↑) stei-
gert sich die Kontraktionsfrequenz noch mehr. Auch die
Amplitude der Aktionspotentiale wird mit fortschrei-
tender Wandspannung größer, ebenso die Frequenz der
Aktionspotentiale. Die Zunahme der Aktionspotentiale
unter Progesteroneinwirkung ist kaum zu erkennen.

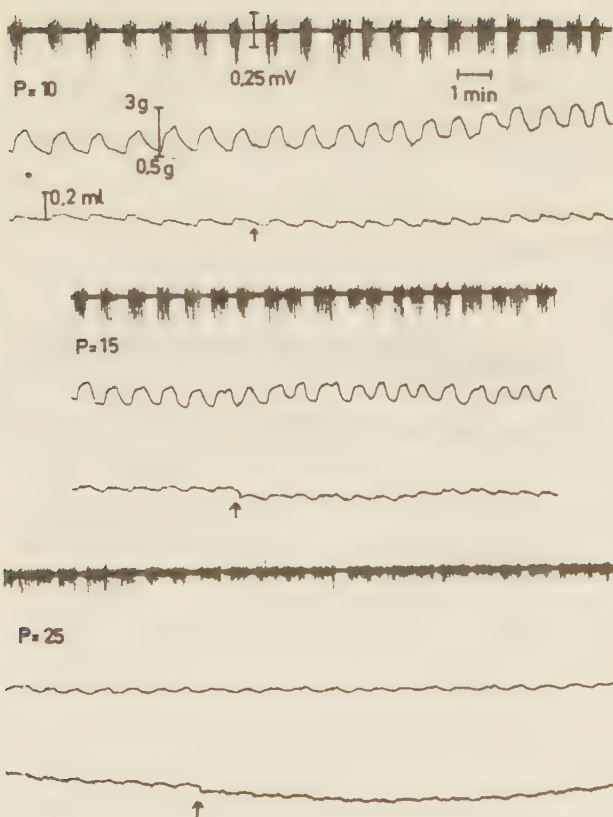


Abb. 15 : Mit fortschreitenden Füllungsvolumina nehmen die Aktionspotentiale an Frequenz und Amplitude wieder ab. Die Kontraktionsfrequenz nimmt stets weiter zu, die -amplitude jedoch ab. Bei der Markierung (↑) erfolgt jeweils der Übergang auf Progesteron-gesättigte Lösung. Es ist kaum noch eine Änderung durch Progesteron zu erkennen.

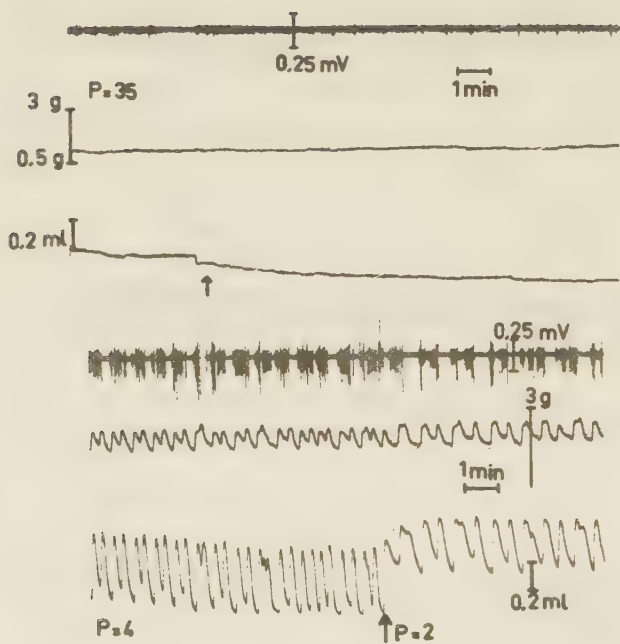
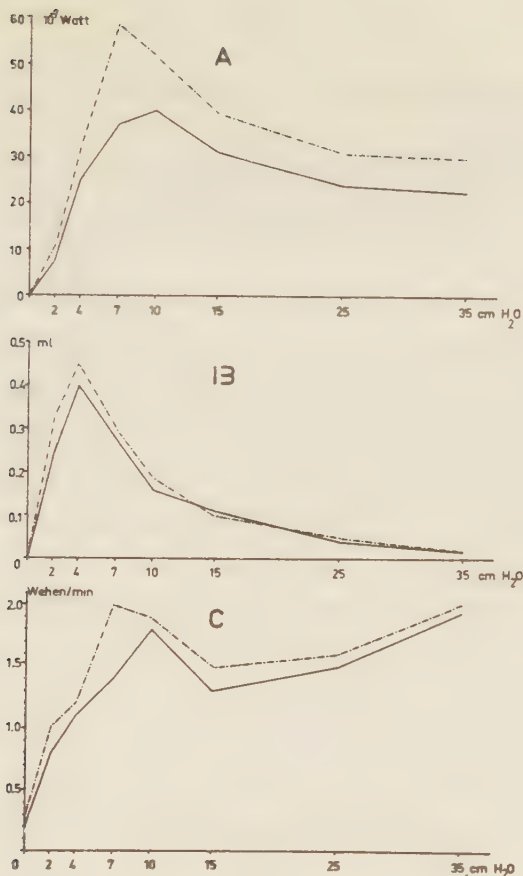


Abb. 16 : Bei $p = 35$ cm H_2O sind kaum noch Kontraktionen und Aktionspotentiale zu erkennen.

Abb. 17 : Zu jedem Dehnungsgrad der Uteruswand gehört in unseren Versuchen eine bestimmte Kontraktionsfrequenz. Sofort bei Verminderung des Füllungsdruckes (↑) stellt sich die geringere Frequenz ein.



Darst. 9 : ----- mit Progesteron ——— ohne Progesteron
 Der Einfluß der Uteruswanddehnung unter Progesteroneinwirkung auf das funktionelle Verhalten des Uterus.

- A) Die Leistung nimmt unter Progesteroneinfluß zu. Das Maximum liegt bei $p = 7 \text{ cm H}_2\text{O}$. Ohne Progesteronzusatz liegt es bei $p = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- B) Das Auswurfvolumen ist nur wenig vergrößert. Das Maximum der Zunahme unter Progesteroneinwirkung liegt bei $p = 2 \text{ cm H}_2\text{O}$, wogegen das größte Volumen wie in reiner Tyrodelösung bei $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ ausgeworfen wird. Das Auswurfvolumen geht mit steigender Dehnung stärker zurück als die Leistung.
- C) Die Kontraktionsfrequenz ist unter Progesteroneinfluß ebenfalls erhöht. Am deutlichsten ist die Zunahme bei $p = 7 \text{ cm H}_2\text{O}$. Anfangs steigt die Frequenzkurve steil an, um dann nach leichtem Abfall ihr Maximum zu erreichen.

1. Die Wehenfrequenz

Wenn wir den durch die Versuchsanordnung variierbaren Innendruck auf $p = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$ eingestellt haben, sind nur selten spontane Kontraktionen zu verzeichnen (Abb. 13 A). Auch Aktionspotentiale sind nicht vorhanden. Erst nach mehrstündigem Verweilen des Muskels im Bad treten rhythmische Kontraktionen auf. Erhöhen wir den Vordruck auf 2 cm Wassersäule, beginnen meist die Wehen in regelmäßigem Abstand voneinander (Abb. 14, $p = 2 \text{ cm H}_2\text{O}$). In einem einzigen Versuch hören nach einer gewissen Zeit die Wehen wieder auf. Der Dehnungsreiz ist nur vorübergehend wirksam. Das wiederholt sich bei jeder Druckänderung. In allen anderen Versuchen bleiben nach einer Dehnung die Kontraktionen bestehen. Doch ist ungefähr in den ersten 10 min nach einer Druckänderung eine etwas höhere Wehenfrequenz vorhanden als im weiteren Verlauf (Abb. 14, $p = 2 \text{ cm H}_2\text{O}$). Die Kontraktionsfrequenz nimmt mit steigendem Innendruck stets zu (Abb. 14, 15). Bei hohen Drucken sind meist so viele Kontraktionen vorhanden, daß keine genaue Abgrenzung der einzelnen Kontraktionen voneinander möglich ist (Abb. 15, $p = 25 \text{ cm H}_2\text{O}$, Abb. 16). Je höher also der Druck ist, umso größer ist die Frequenz der Wehen. Dies zeigt Darst. 9 C. Anfangs steigt die Kurve steil an bis zu $p = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, dann fällt sie etwas ab, um dann wieder langsam anzusteigen und bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ ihren höchsten Wert zu erreichen.

Daß jeder höheren Druckstufe eine gleichbleibend höhere Kontraktionsfrequenz entspricht und nicht nur eine vorübergehende - durch den augenblicklichen Dehnungsreiz bedingt -, zeigt

Abb. 17. Sie stellt einen Ausschnitt aus einem Versuch dar, in dem der Vordruck von 35 cm H_2O in den gleichen Stufen wie sonst bis auf 0 cm H_2O verringert wird. Mit jedem Nachlassen des Innendruckes verringert sich sofort die Kontraktionsfrequenz.

2. Das Auswurfvolumen

Der Hohlmuskel erreicht bei Änderung des Vordruckes nicht sofort sein maximales Füllungsvolumen, sondern erst allmählich. Nach ca. 10 min hat sich das Organ auf den neuen Druck eingestellt und arbeitet gemäß diesem Ruhevordruck gleichmäßig weiter (Abb. 13,14). Bei Erhöhung des Füllungsdruckes auf 4 cm Wassersäule füllt sich der Uterus noch mehr und kann infolgedessen auch mehr Volumen während der Wehe auswerfen (Abb. 14, $p = 4$ cm H_2O). Das Auswurfvolumen erreicht sein Maximum im Durchschnitt bei $p = 4$ cm H_2O (Abb. 14, Darst. 9 B). Dann fällt es mit weiterer Auffüllung des Uterus exponentiell ab. Der Muskel hat nun nicht mehr die Kraft, einen großen Teil von der in ihm enthaltenen Flüssigkeit auszustoßen. Allerdings behält er auch schon bei geringeren Vordrucken ein Restvolumen während der Wehe zurück, ja schon bei $p = 2$ cm H_2O , wo er noch nicht das Maximum seiner Kontraktionsfähigkeit erreicht hat. Ersichtlich ist dies z.B. in Abb. 13 und 14, wo der Kulminationspunkt keiner Wehe die Grundlinie von $p = 0$ cm H_2O erreicht. Würde der Uterus alle in sich aufgenommene Tyrodelösung auswerfen, so müßte sich der Kulminationspunkt der Wehen bei $p = 2$ cm H_2O auf gleicher Höhe wie die Grundlinie während $p = 0$ cm H_2O befinden. Allerdings hält der Muskel auch bei $p = 4$ cm H_2O noch ein Restvolumen während der Kontraktion zurück, obwohl er nun das Maxi-

mum seiner Kontraktionsfähigkeit erreicht hat.

Während also das Maximum des Auswurfvolumens bei $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ liegt und im Durchschnitt $0,40 \text{ ml}$ beträgt, erreicht es bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ mit $0,02 \text{ ml}$ pro Wehe fast schon die Nulllinie.

3. Der Druckanstieg während der Wehe

Etwas anders verhält sich der Innendruck bei isometrischen Kontraktionen der Ringmuskulatur. Mit steigender Dehnung der Uteruswand nimmt er stark zu, erreicht aber erst bei einem höheren Füllungsdruck sein Maximum als das Auswurfvolumen bei isotonischer Kontraktion (Darst. 10). Der größte Druckanstieg in der Wehe entwickelt sich bei $p = 15 \text{ cm Wassersäule}$, das größte Auswurfvolumen dagegen bei $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$. Bei noch höheren Vor- drucken ist immer noch ein deutlicher Druckanstieg während der Kontraktion vorhanden. Die Kurve der isometrischen Maxima ist im Vergleich zu der der isotonischen Maxima nach rechts verschoben.

Einen zunächst ganz sonderbaren Kontraktionsverlauf zeigt uns Abb. 18. Der Innendruck wird nämlich während der Wehe negativ. Der vorgegebene Füllungsdruck ist kleiner als $p = 1 \text{ cm H}_2\text{O}$. Außerdem kann direkt beobachtet werden, daß die Kontraktion der Ringmuskulatur nach Art eines Schnürringes von der pars cervicis uteri zur pars ovarica verläuft.

4. Die Leistung des Uterus

Die Leistung in Watt berechnen wir aus dem Auswurfvolumen, der Wehenfrequenz und dem vorgegebenen Innendruck. Die Leistungs-

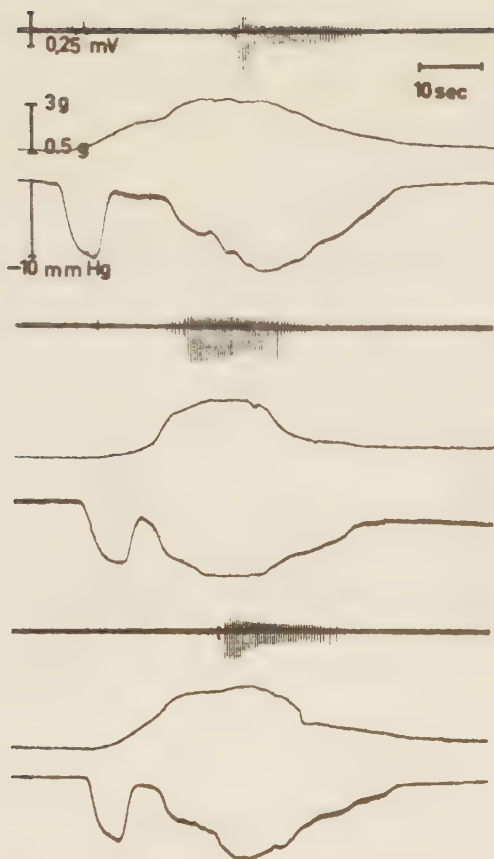
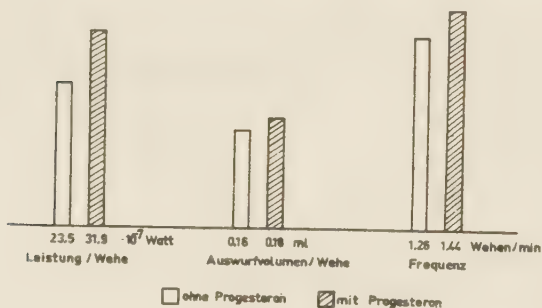
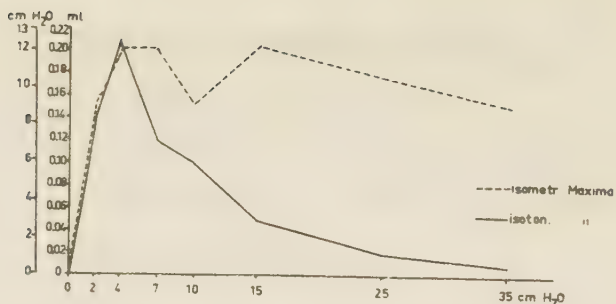
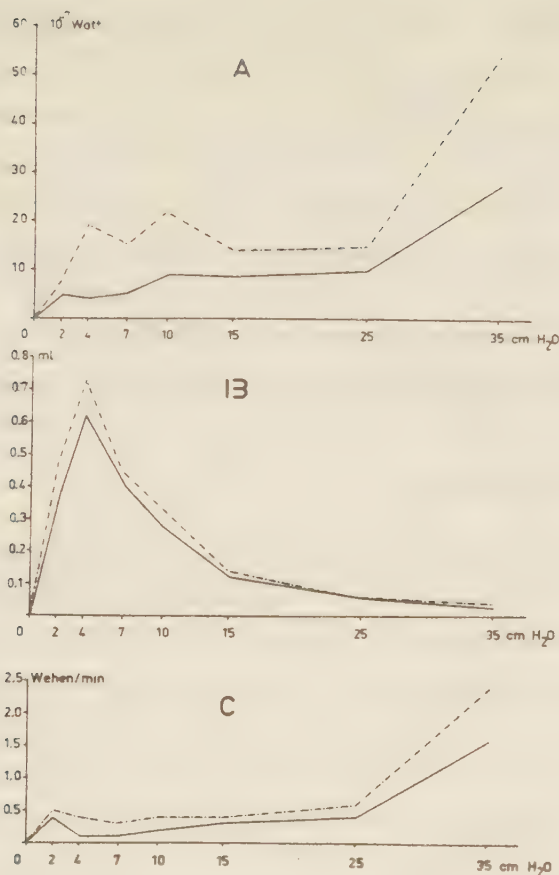


Abb. 18 : Negative Druckentwicklung während der Kontraktion. Der vorgegebene Innendruck ist kleiner als $p = 1 \text{ cm H}_2\text{O}$ (siehe Text). Die Aktionspotentiale setzen hier später ein und enden auch später. Dies deutet auf eine verhältnismäßig weit entfernte Stelle der Erregungsbildung hin.



oben Darst. 10 : Das Maximum der isotonischen Kontraktionen der Ringmuskulatur liegt bei $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$, das der isometrischen Kontraktionen bei $p = 15 \text{ cm H}_2\text{O}$. Außerdem ist bei höherem Füllungsdruck immer noch eine erhebliche isometrische Kontraktionsfähigkeit vorhanden.

unten Darst. 11 : Zusammenfassende Darstellung der Progesteronwirkung ($1 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$) während der verschiedenen Füllungsdrucke. Leistung, Auswurfvolumen und Kontraktionsfrequenz nehmen unter Progesteroneinfluß zu.



Darst. 12 : - - - - - mit Progesteron ——— ohne Progesteron
 Die Abhängigkeit der Leistung von Auswurfvolumen und Frequenz. Die Leistungskurve wird hauptsächlich von der Kontraktionsfrequenz bestimmt, was bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ besonders deutlich wird. Obwohl kaum noch ein Volumen während der Kontraktion ausgeworfen wird, steigt mit der plötzlichen Zunahme der Wehenfrequenz die Leistung stark an (siehe Text).

kurve erreicht ihr Maximum bei $p = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ und fällt dann nur langsam ab (Darst. 9 A). Bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ hält sie noch einen Wert, der ungefähr 60 % des Maximums beträgt. Der Verlauf der Leistungskurve wird hauptsächlich von der Frequenz der Kontraktionen bestimmt. Deutlich kommt dies in einem Einzelversuch zum Ausdruck (Darst. 12). Die Kurve der Auswurfvolumina verläuft wie in den anderen Versuchen. Die Frequenz jedoch bleibt stets gering und dementsprechend auch die Leistung. Bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ nimmt plötzlich die Frequenz stark zu und mit ihr die Leistung, obwohl das Auswurfvolumen pro Kontraktion sehr klein ist.

5. Die Aktionspotentiale

Auch die Aktionspotentiale bleiben bei steigender Dehnung nicht konstant (Abb. 13 - 16, 19 - 22, Darst. 13). Die Anzahl der Aktionspotentiale pro Wehe und pro sec steigt mit wachsendem Füllungsvolumen bis zu $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ deutlich an und sinkt dann wieder ab. Ebenso verhalten sich die Aktionspotentialamplituden. Letztere wurden allerdings nicht in einer graphischen Darstellung zusammengefaßt, da sie keine absoluten Werte darstellen, was durch die Ableitung bedingt ist, und außerdem die einzelnen Aktionspotentiale in den Abbildungen zu nahe beieinander stehen, als daß sie einzeln ausgemessen werden könnten. Obwohl bei $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ die Wehenfrequenz am größten ist, haben wir hier also nicht die maximale elektrische Aktivität zu verzeichnen (Darst. 13). Wir haben für die Darstellung 13 C die Aktionspotentiale durch diejenige Zeit dividiert, die während der Kontraktion und der anschließenden Wehenpause verstreicht. Somit haben wir ein relatives Maß für die Gesamtaktivität. Sie nimmt anfangs ebenfalls zu und mit fortschreitender Wanddehnung

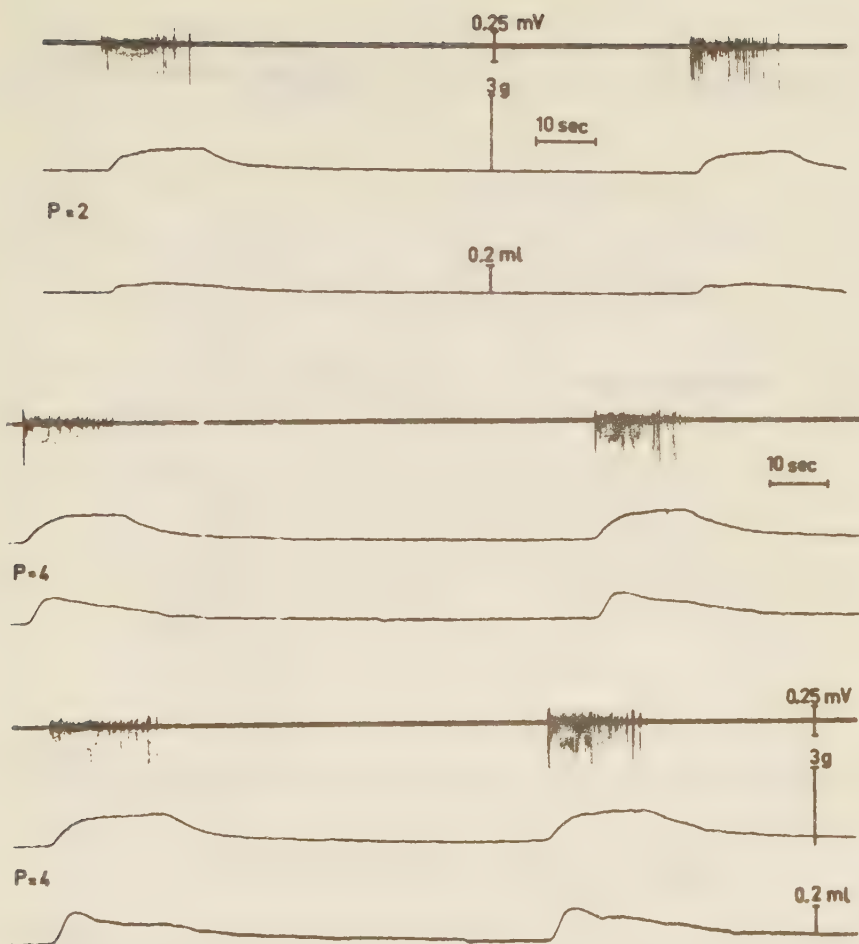
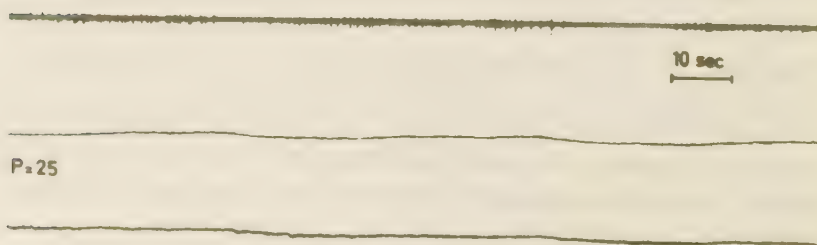
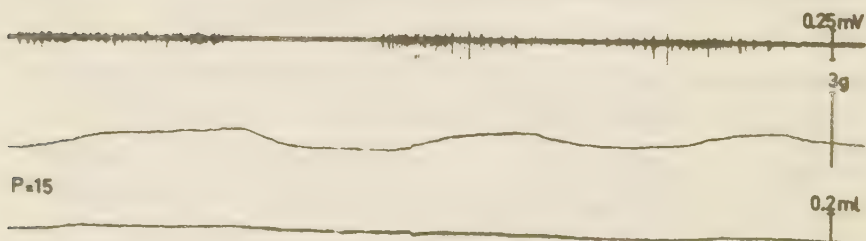
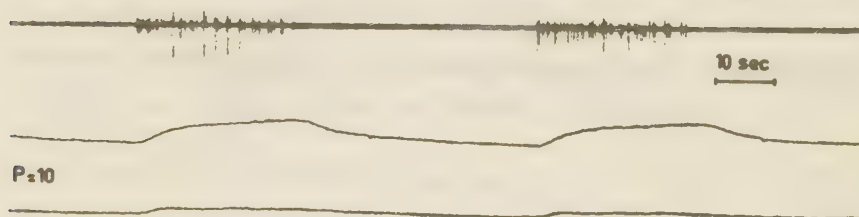
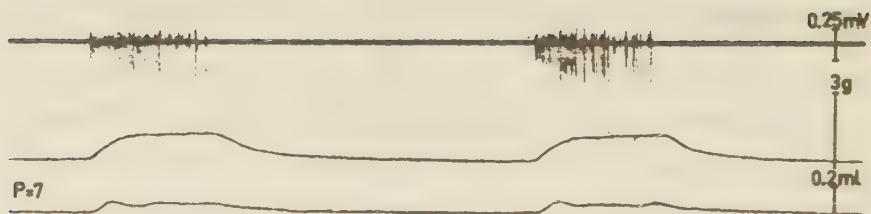
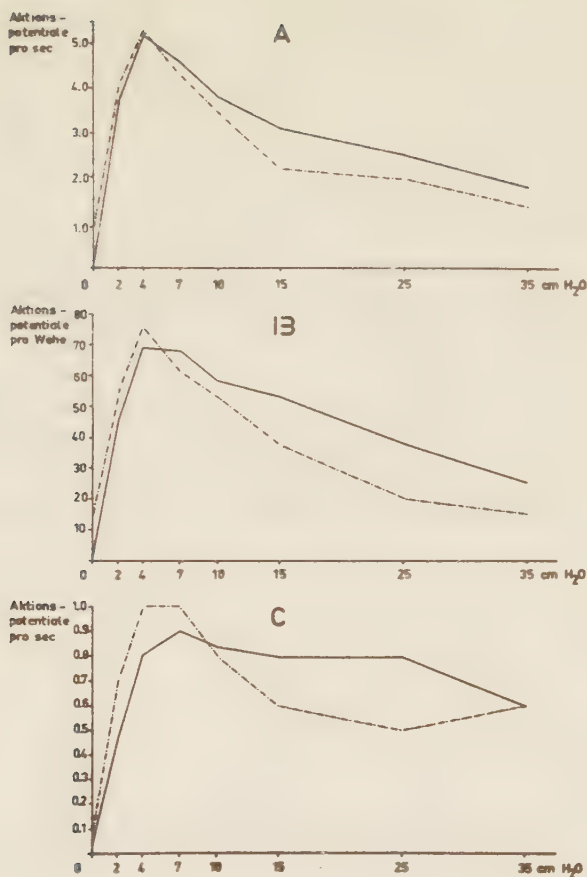


Abb. 19 : Mit steigender Vordehnung nehmen die Aktionspotentiale an Frequenz und Amplitude zu, ebenso die Kontraktionsfrequenz und die Kontraktionsamplitude. Die untere Abbildung zeigt die Kontraktionen unter Progesteroneinfluß (1×10^{-5} g/ml) bei $p = 4$ cm H_2O . Es ist eine Zunahme der Kontraktionsfrequenz und -amplitude gegenüber den Werten in reiner Nährlösung zu erkennen, ebenso wie eine geringe Steigerung der Aktionspotentiale an Zahl und Amplitude.





Darst. 13 : - - - - - mit Progesteron ——— ohne Progesteron
Die elektrische Aktivität in Abhängigkeit vom Füllungsdruck und von Progesteron (1×10^{-5} g/ml).

- A) Mit zunehmender Vorspannung steigt die Zahl der Aktionspotentiale an und fällt dann ab. Unter Progesteroneinfluß liegen die Werte bis $p = 4$ cm H₂O über denjenigen in reiner Tyrodelösung, dann fallen sie unter diese Werte ab.
- B) Das gleiche gilt für die Aktionspotentiale pro Wehe und
- C) für die Aktionspotentiale pro sec, wobei in dieser Darstellung die Aktionspotentiale pro Wehendauer und nachfolgender Wehenpause berechnet wurden. Auf diese Weise haben wir ein relatives Maß für die Gesamtaktivität, da nun die Kontraktionsfrequenz mit in die Berechnung eingeht.

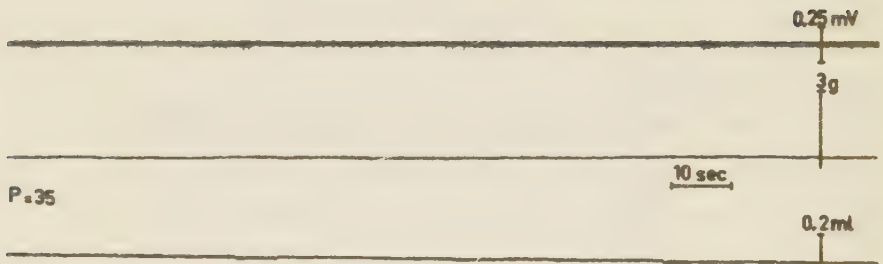
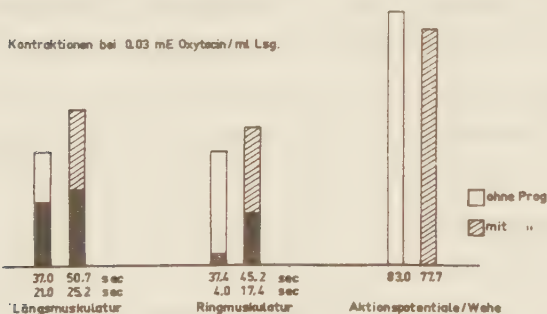
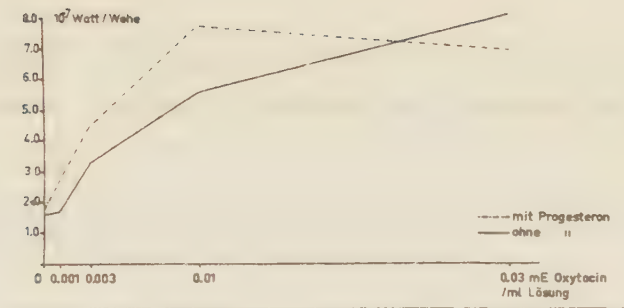


Abb. 20 :

Abb. 21 :

Abb. 22 : Ab $p = 7$ cm H_2O nimmt die Amplitude und Frequenz der Aktionspotentiale ab, ebenso die Kontraktionsamplitude. Die Wehenfrequenz nimmt laufend zu.



oben Darst. 14 : Die Leistungszunahme des Uterus unter Progesteroneinfluß (1×10^{-5} g/ml) bei verschiedenen Oxytocinkonzentrationen.

unten Darst. 15 : Die Kontraktionsdauer der Längs- und Ringmuskulatur und die Aktionspotentiale unter Progesteroneinwirkung. Sowohl die Kontraktionsdauer (ganze Säulen) als auch die Anstiegszeit (schwarze Säulen) nehmen unter Progesteroneinwirkung (1×10^{-5} g/ml) zu. Dies gilt für den spontan arbeitenden wie für den oxytocinstimulierten Uterus. Die Aktionspotentiale nehmen jedoch gleichzeitig ab.

wieder ab.

Die Aktionspotentiale einer einzelnen Fasereinheit verhalten sich ebenso (Abb. 8,9). Bei einem Füllungsdruck von $p = 0$ cm H_2O sind sie noch nicht ableitbar. Bei $p = 1$ cm und $p = 4$ cm H_2O sind sie deutlich zu erkennen und mit weiter zunehmendem Füllungsdruck schwinden sie wieder.

C. Die Progesteronwirkung bei Dehnung des Uterusmuskels

1. Leistung und Aktionspotentiale des spontan arbeitenden und des oxytocinstimulierten Uterus bei konstantem Füllungsdruck.

Zunächst versuchen wir mit der zweiten Versuchsanordnung, die positive Progesteronwirkung am spontan arbeitenden und am oxytocinstimulierten Uterus bei einem vorgegebenen Innendruck von $p = 5$ cm H_2O zu erzielen. Wir errechnen aus dem Auswurfvolumen, der Kontraktionsfrequenz und dem vorgegebenen Füllungsdruck die Leistung des Uterus in Watt mit und ohne Progesteroneinwirkung. Die Leistung des spontan arbeitenden und des oxytocinstimulierten Uterus ist unter dem Einfluß von Progesteron deutlich vergrößert (Darst. 14), denn Kontraktionsfrequenz und Amplituden nehmen wie bei den Experimenten in der ersten Versuchsreihe zu. Errechnen wir auch die Anstiegszeit der Kontraktionen von Ring- und Längsmuskulatur, so ist auch sie unter Progesteroneinfluß, ebenso wie die gesamte Kontraktionsdauer verlängert (Darst. 15).

Gleichzeitig mit den Kontraktionen leiten wir extrazellulär die Aktionspotentiale ab. Dabei fällt uns auf, daß die Aktionspotentiale pro Wehe unter Progesteroneinwirkung abnehmen und nicht zunehmen, wie wir doch erwarten sollten, da die Kontraktions-

amplituden und -dauern sich vergrößern. Dies gilt sowohl für den spontan arbeitenden wie für den oxytocinstimulierten Uterus-muskel.

2. Leistung und Aktionspotentiale des spontan arbeitenden Uterus bei variablem Füllungsvolumen

In reiner Tyrodelösung verzeichnen wir bei $p = 0$ cm H_2O meist keine spontanen Kontraktionen. Geben wir aber Progesteron in die Badeflüssigkeit, treten in einem Versuch einzelne Aktionspotentialsalven ohne mechanische Verkürzung auf (Abb. 13B). Zumeist jedoch beginnen mit dem Progesteronzusatz rhythmische Kontraktionen. Allerdings sind sie ohne physikalische Leistung, da im Organ keine Flüssigkeit vorhanden ist (Abb. 13 C). Progesteronentzug läßt die Kontraktionen wieder langsam schwinden, entsprechend dem langsamen Rückgang des Progesteroneffektes. Steigern wir nun den Vordruck auf $p = 2$ cm H_2O , beginnen auch ohne Progesteroneinwirkung die Kontraktionen. Fügen wir jetzt Progesteron hinzu, so beobachten wir eine deutliche Frequenzzunahme (Abb. 14, $p = 2, 4, 7$ cm H_2O ; Darst. 9 C), die ohne Progesteron wieder geringer wird. Die Frequenzzunahme unter Progesteroneinfluß können wir immer sehen und zwar bei allen verschiedenen Füllungsdrücken (Abb. 13 - 16). Die durchschnittlichen Werte gibt Darst. 9 wieder. Besonders deutlich ist die Zunahme im Bereich um $p = 7$ cm H_2O (Abb. 9 C). Auch die Kurve der Wehenfrequenz,, die unter Progesteroneinfluß gewonnen wurde, steigt wie diejenige ohne Hormoneinwirkung zunächst ziemlich steil an, um dann aber etwas früher langsam abzusinken und dann wieder an-

zusteigen. Bei höheren Vordrucken ist schließlich die Frequenzzunahme in Progesteron-gesättigter Tyrodelösung nur noch gering.

Die Kontraktionsamplitude wird durch Progesteronzusatz in ihrem Ausmaß nur wenig beeinflusst (Abb. 9 B). Es tritt eine geringe Zunahme ein, die aber aus den Abbildungen schlecht zu erkennen ist. In dem graduieren Glasrohr ist sie im Durchschnitt von $p = 2$ bis $p = 10$ cm H_2O ersichtlich.

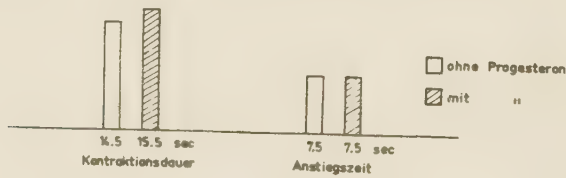
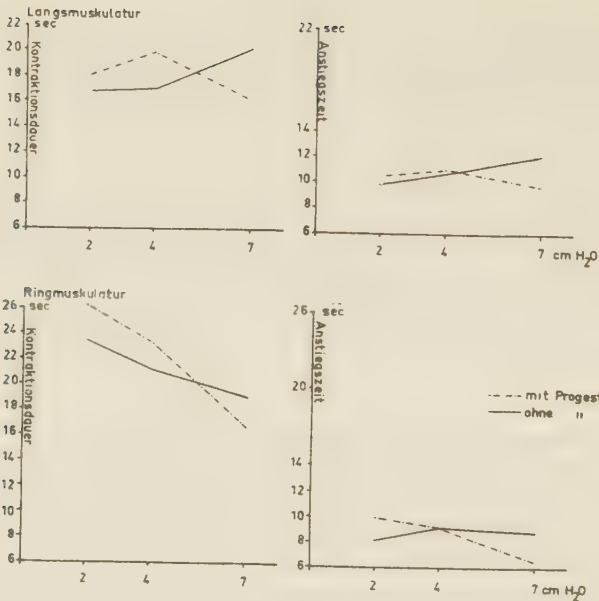
Bei $p = 2$ und bei $p = 4$ cm H_2O ist eine geringe Verlängerung der Kontraktionsdauer unter Progesteroneinwirkung zu erkennen, die bei $p = 7$ cm H_2O für Längs- und Ringmuskulatur wieder unter dem Wert von reiner Tyrodelösung zu liegen kommt (Darst. 16). Da die Relaxationskurve einen exponentiellen Verlauf hat, ist es schwierig, die Dauer der Kontraktion genau auszumessen. Deswegen wurde vereinfachend vom Beginn der Erschlaffungskurve auf die Ausgangslinie extrapoliert, und der Schnittpunkt von diesen beiden Linien als Endpunkt der Kontraktion angenommen. Unterschiede in der Kontraktionslänge in Progesteron-gesättigter und -freier Tyrodelösung sind nicht zu erkennen.

Die Leistung steigt unter Progesteroneinwirkung bei allen Füllungsvolumina an. Am deutlichsten ist die Zunahme bei $p = 7$ cm H_2O . Das Maximum liegt bei etwas niedrigerem Vordruck (bei $p = 7$ cm H_2O) als in reiner Tyrodelösung (bei $p = 10$ cm H_2O). Das Auswurfvolumen pro Wehe ist von $p = 2$ bis $p = 10$ cm H_2O unter Progesteroneinfluß etwas erhöht. Bei höheren Drucken kommt es dem in Wirkstoff-freier Nährlösung gleich. Die Wehenfrequenz liegt unter Progesteroneinwirkung stets bis

$p = 35$ cm H_2O über der in reiner Tyrodelösung. Allein durch sie kommt also in höheren Bereichen der Leistungszuwachs zustande.

Addieren wir die Werte der Leistung, des Auswurfvolumens und der Kontraktionsfrequenz in Progesteron-freier Lösung von $p = 0$ cm H_2O bis $p = 35$ cm H_2O und ebenfalls die entsprechenden Werte in Progesterongesättigter Lösung, so erkennen wir auch in dieser Gesamtdarstellung den positiven Progesteron-effekt.

Auch charakteristische Veränderungen im Aktionspotentialbild sind unter Progesteroneinfluß zu erkennen und zwar in allen Versuchen die gleichen. Es wird deshalb so betont, daß die Veränderungen in allen Versuchen die gleichen sind, da sie nicht sehr deutlich zutage treten, und man deswegen vielleicht glauben könnte, daß letztlich keine Unterschiede bestehen würden. Von $p = 0$ bis $p = 4$ cm H_2O ist die elektrische Aktivität unter Progesteroneinfluß ohne Ausnahme gesteigert (Abb. 19, Darst. 13). Die Aktionspotentiale pro Wehe nehmen zu und auch die Frequenz der Aktionspotentiale in der einzelnen Wehe. Da die Wehenfrequenz unter Progesteroneinfluß gesteigert ist (Darst. 9 C), ist auch die gesamte elektrische Aktivität erhöht (Darst. 13 C). Dann sinkt die Aktivität ab und zwar schneller als in Wirkstoff-freier Tyrodelösung, so daß die Kurve der Aktionspotentiale unter Anwendung von Progesteron unter der von reiner Tyrodelösung zu liegen kommt. Besonders schön ist dies bei den Aktionspotentialen pro Wehe zu sehen. Aber auch die Gesamttätigkeit nimmt eindeutig ab.



Darst. 16 : Kontraktionsdauer und Anstiegszeit unter dem Einfluß der Dehnung und des Progesterons. Bis $p = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ liegen die Werte unter Progesteroneinwirkung über den Werten in reiner Nährlösung, dann unter diesen.

Darst. 17 : Kontraktionsdauer und Anstiegszeit der Längsmuskulatur wird unter Progesteroneinwirkung ($1 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$) am elektrisch gereizten Muskel nicht vergrößert.

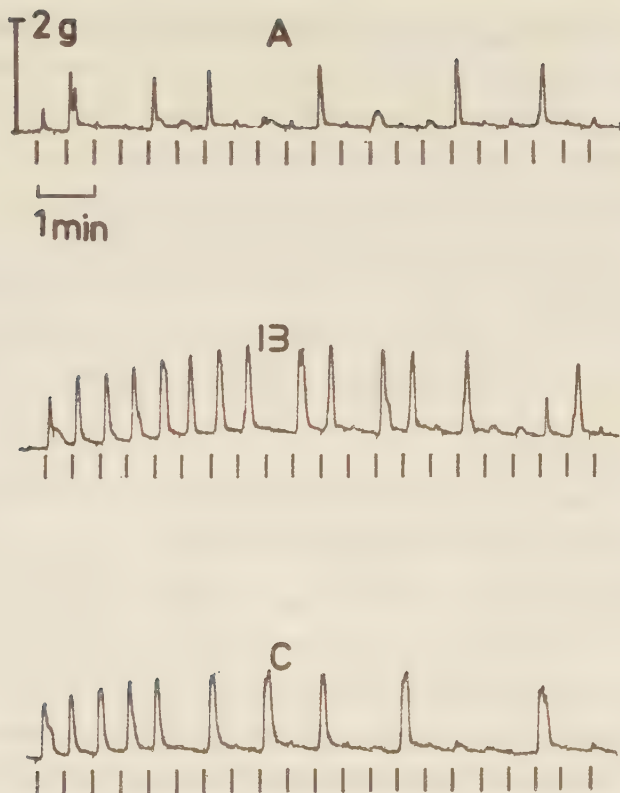


Abb. 23 : Der Einfluß von Progesteron (1×10^{-5} g/ml) auf den elektrisch gereizten Uterusmuskel. Die Markierungen entsprechen den allen 30 sec gesetzten Reizen von 2 sec Dauer.

- A) Reine Tyrodelösung: Von 21 Reizen werden 8 beantwortet.
- B) Progesteron-gesättigte Lösung: Von 21 Reizen werden nun 15 mit einer Kontraktion beantwortet.
- C) Reine Nährlösung: Jetzt werden wieder nur 10 Reize beantwortet.

Wenn wir die Progesteronwirkung kurz zusammenfassen, können wir sagen: Progesteron steigert bis zu einer Konzentration von 10^{-5} g/ml die Leistung des isolierten Rattenuterus bei Zunahme der Aktionspotentiale im niedrigen Dehnungsbereich und bei Abnahme der Aktionspotentiale in höherem Dehnungsbereich.

III. Versuchsreihe

Die Kontraktionen der Längsmuskulatur bei elektrischer Reizung unter Progesteroneinwirkung

Um auch die Progesteronwirkung am elektrisch stimulierten Uterus zu untersuchen, reizen wir zunächst in reiner Tyrodelösung mit Wechselstrom (1 V/cm; 50 Hz). Alle 30 sec wird der Strom 2 sec lang eingeschaltet. Von 21 Reizen werden 8 mit einer Kontraktion beantwortet. Nach längerer Reizung nimmt die Beantwortung immer mehr ab.

Da es uns auf den Unterschied im Verhalten des Uterusmuskels ohne und mit Progesteroneinwirkung ankommt, wird eine effektive Voltspannung von nur 1 V/cm benutzt, damit nicht schon ohne Progesteron alle Reize zu einer Kontraktion führen. Unter Progesteroneinfluß wird die Ansprechbarkeit gesteigert. Das Nachlassen der Kontraktionen nach mehreren Reizen tritt erst später ein. Von 21 Reizen werden 15 beantwortet. Das ist fast die doppelte Anzahl wie in Wirkstoff-freier Nährlösung. Spülen

wir anschließend das Progesteron wieder aus und warten eine genügend lange Zeit ab, in unserem Fall 30 min, um die schon mehrmals erwähnte lange Progesteronnachwirkung möglichst auszuschließen, so geht die Erregbarkeit des Uterus wieder deutlich zurück (Abb. 23). Bei der Errechnung der Kontraktionsdauer und einem Vergleich derjenigen mit Progesteroneinwirkung stellen wir fest, daß die Dauer unter Progesteroneinfluß nicht ab-, sondern geringfügig zunimmt (Darst. 17). Doch der Unterschied ist unbedeutend gering.

D I S K U S S I O N

A. Zur Elektrophysiologie und Physiologie des nichtgraviden Rattenuterus

1. Die Aktionspotentiale

Im ersten Teil sollen die Ergebnisse, die wir beim Auffüllen des Uteruscavums gewonnen haben, erläutert werden. Die Kontraktion des Uterus einer nichtgraviden Ratte, die mit Oestrogenen vorbehandelt wurde, wird auch in vitro von einer Serie repetitiver Erregungen begleitet. Zu den gleichen Beobachtungen kamen früher JUNG (1956 b, c) am graviden und nichtgraviden Uterus und BOZLER (1948), BÜLBRING (1960) und HOLMAN an der Darmmuskulatur, wie es auch am quergestreiften Muskel längst bekannt ist (HODGKIN, HUXLEY u. Mitarbeiter). Zu Beginn der Kontraktion registrierten wir frequentere und in der Amplitude größere Aktionspotentiale als im weiteren Verlauf der Anstiegs-

phase. Die Aktionspotentiale nehmen allmählich ab und sind in der Erschlaffungsphase vollkommen verschwunden.

Nach Untersuchungen von BÜLBRING (1960) und JUNG (1956 c) besteht der Uterusmuskel aus mehreren Fasereinheiten, die sich fingerförmig durchflechten. Zumindest gilt dies für die Längsmuskulatur. Diese Einheiten können unabhängig voneinander tätig sein. Andererseits kann sich eine Erregung von einer Fasergruppe auf eine benachbarte ausbreiten. Aber ebenso ist es möglich, daß sie an einer bestimmten Stelle abstirbt. Die Erregungsausbreitung ist somit auf vielen Wegen möglich und variiert ständig (GREVEN).

Außerdem können die Uterusmuskelfasern zu Schrittmacherfasern werden (JUNG 1956 c, 1959 a), wie sie im Sinusknoten des Herzens beschrieben wurden. In ihrer Funktion als Erregungsbildungsort können sie von Wehe zu Wehe wechseln. An einer umschriebenen Stelle nimmt somit die Erregung ihren Ursprung und breitet sich dann über das ganze Organ aus.

Auf Grund der ständig in ihrer Funktion sich abwechselnden Schrittmacherzellen und durch die ständig wechselnde Erregungsausbreitung über verschiedene Fasereinheiten gestalten sich die Amplituden der Aktionspotentiale innerhalb einer Wehe an einer umschriebenen Stelle nie konstant. Sie wechseln ständig. Denn sie werden bestimmt von dem Abstand, der zwischen der ableitenden Elektrode und der erregten Faser liegt. Würde immer die gleiche Schrittmacherzelle in Funktion sein und würde die Erregung sich stets auf den gleichen Wegen ausbreiten, so müßte

sich stets ein gleichförmiges Bild der Aktionspotentialserie ergeben, wie wir es gelegentlich auch sehen konnten. Mitunter erschienen nämlich zwischen den Wehen in Frequenz und Amplitude gleichmäßige Aktionspotentialserien. Sie traten unabhängig von der eigentlichen Kontraktion auf und führten zu keiner registrierbaren mechanischen Antwort. Sie könnten einer lokalen Erregung einzelner Fasergruppen zugeordnet werden.

Es ist auch möglich, daß eine Kontraktion ohne Aktionspotentiale (GREVEN 1953 b) auftritt (Abb. 14, p = 2 cm H₂O, 2. Kontraktion), wenn die Fasereinheit unter und in nächster Umgebung der Elektrode von der allgemeinen Erregung nicht erfaßt wird. Deswegen kann nicht jede tetanische Serie unbedingt zur Stärke der Kontraktion korreliert werden. Trotzdem soll diese Beziehung zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität wegen der guten Leitfähigkeit der Uterusmuskulatur im allgemeinen gegeben sein (JUNG 1956 b).

2. Die Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur

Da die Wehe eine tetanische Kontraktion ist, müßte auch das Phänomen der Summation oder Superposition zu erkennen sein. Die Übergänge zwischen Summation und glattem Tetanus sind tatsächlich auch am Uterus zu finden (JUNG 1956 b). Ring- und Längsmuskulatur verhalten sich jedoch nicht gleich. Letztere benötigt für eine Summation der einzelnen Erregungen eine geringere Frequenz der Aktionspotentiale als die Ringmuskulatur. So konnten in der Ringmuskulatur drei abgeschlossene Kontrak-

tionen nacheinander auftreten, während die Längsmuskulatur gleichzeitig zwischen den einzelnen Entladungsserien nicht vollkommen erschlaffte und jede neue Aktionspotentialserie die Kontraktionsstärke steigerte, also zu einer Summation führte. Erstere Muskelschicht steht somit in ihrem bioelektrischen Verhalten der quergestreiften Muskulatur näher als letztere. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Muskelschichten ist auch aus dem normalen Kontraktionsverlauf zu erkennen. Denn die Kontraktion der Längsmuskulatur besitzt eine geringere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit als die der Ringmuskulatur. Die Kontraktionskurve der Ringmuskulatur ist daher etwas steiler. Meistens beginnen die Kontraktionen beider Muskelschichten gleichzeitig. Oft wird aber auch ein geringes Nachhinken der Längsmuskulatur beobachtet, besonders wenn der Muskel 24 Stunden bei 4° C aufbewahrt wurde. MOSLER (1962) konnte in seinen Versuchen erkennen, daß immer die Ringmuskulatur zuerst mit ihren Kontraktionen begann und folgte daraus, daß die Ringmuskulatur Schrittmacherfunktion besitze. Da aber auch die Muskelzellen der Längsmuskulatur zu Schrittmacherfasern werden können, muß auch dieser Muskelschicht grundsätzlich die Fähigkeit der Erregungsbildung zuerkannt werden.

Die Kontraktion der Ringmuskulatur verläuft nach Art eines Schnürringes meistens von caudal nach cranial. Nach Angaben von JUNG (1956 c) begannen 68 % der Wehen am cervikalen und 20 % am ovariellen Ende, wogegen bei 18 % keine Unterscheidung möglich war. Diese nach cranial verlaufende Peristaltik konnte in einem unserer Versuche besonders schön gezeigt werden, als

sich nur eine minimale Flüssigkeitsmenge im Uteruslumen befand. Es entstand durch die nach dem ovariellen Ende hin verlaufende Schnürfurche ein negativer Druck im caudalen Uterusanteil. Dieser Saugeffekt könnte vielleicht bei der Samenaufnahme im Östrus von Bedeutung sein.

Das unterschiedliche Verhalten von Ring- und Längsmuskulatur ist noch aus einer weiteren Beobachtung zu erkennen. Die Kontraktionen der Ringmuskulatur weisen des öfteren mehrere Kontraktionsgipfel auf. Diese Muskelschicht ist zum größten Teil für den in der Wehe entstehenden Innendruck verantwortlich (MOSLER 1962). Voraussetzung dafür ist, daß die Uteruswand durch die Kontraktion der Längsmuskulatur unter einer bestimmten Spannung steht. Dann führt jeder Schnürring der Ringmuskulatur zu einem Druckanstieg im Uteruscavum. Diese Schnürringe aber können unabhängig voneinander auftreten (MOSLER 1962), die dann zu den mehrgipfeligen Kontraktionskurven führen. Die Kontraktionen der Längsmuskulatur weisen eine solche Mehrgipfeligkeit nicht auf.

3. Die Leistung des Rattenuterus

Isolierte Kontraktionen der Ring- oder der Längsmuskulatur allein ergeben kein wahrheitsgetreues Bild der Uterusfunktion. Erst das Zusammenspiel beider Schichten bei simultaner Registrierung kann uns Aufschluß über das funktionelle Verhalten des Uterus geben. Wir benutzten daher das intakte Organ und bestimmten das ausgeworfene Volumen pro Kontraktion. Aus dem Auswurfvolumen, dem vorgegebenen Innendruck und der Wehenfrequenz

konnten wir die physikalische Leistung des Organes berechnen. Die "activity" des Uterus nach CALDEYRO-BARCIA (sog. Montevideo-Einheiten) - berechnet aus Wehenfrequenz pro 10 min und Druckanstieg während der Wehe - gibt keinen Aufschluß über die physikalische Leistung. Eine Berechnung für den Menschen ergäbe eine "activity" von 120 Einheiten, wenn man pro 10 min 2 Wehen mit einem Druckanstieg von je 60 mm Hg zugrunde legt. Für die Ratte würde sich eine "activity" von 100 Einheiten errechnen, bei 10 Wehen in 10 min und einer Druckamplitude von je 10 mm Hg. Die physikalische Leistung nun beträgt für den nichtgraviden Rattenuterus bei 10 cm H₂O Füllungsdruck 4×10^{-7} Watt, für den nichtgraviden menschlichen Uterus 1×10^{-4} Watt (MOSLER 1965). Diese approximativen Werte entsprechen besser den tatsächlichen Leistungsverhältnissen.

Ohne Bedeutung ist die Berechnung nach CALDEYRO-BARCIA jedoch nicht, da sie das "isometrische Verhalten" widerspiegelt. Unsere Bestimmung gibt jedoch die eigentliche physikalische Leistung wieder. Wenden wir beide Methoden bei verschiedenen Füllungsdrucken an und tragen sie zusammen in ein Koordinatensystem ein, so erkennen wir, daß das "isometrische Verhalten" bei höheren Vordrucken sein Maximum erreicht als die isotonische Leistung. Bei noch stärkerer Vordehnung liegt die "activity" in Montevideo-Einheiten immer noch sehr hoch, während die eigentliche Leistung schon beträchtlich abgenommen hat. Es scheint, als ob der Uterus eine "Druckarbeit" besser ausführen könnte als eine "Volumenarbeit". Das gleiche gilt auch für den menschlichen Uterus (MOSLER).

Wir konnten durch entsprechende Versuche belegen, daß der Verlauf der Leistungskurve während der Aufdehnung des Uterus vorherrschend von der Wehenfrequenz bestimmt wird. Dadurch kommt die starke Leistungszunahme bei Auffüllung des Uteruscavums in niedrigen Dehnungsbereichen zustande, da hier auch die Wehenfrequenz einen steilen Anstieg erfährt. In einem Einzelversuch, in dem bis zu einem Druck von $p = 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ keine größere Wehenfrequenz als 1,0/min auftrat, blieb dementsprechend auch die Leistung während des ganzen Versuches minimal. Die Kurve der Auswurfvolumina gestaltete sich allerdings wie in allen anderen Versuchen. Bei höherer Vordehnung nahm die Leistungskurve jedoch nicht ab, obwohl sich das Auswurfvolumen verringerte. Diesen Widerspruch klärt die geringe Wehenfrequenz. Gewöhnlich trat bei den übrigen Versuchen von $p = 15$ bis $p = 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ eine Frequenzsteigerung von 1,4 auf 1,5 Kontraktionen pro min auf. Durch diese 5 %ige Frequenzzunahme stieg auch die Leistung dementsprechend an. Die Frequenzerhöhung dagegen von 0,4 auf 0,5 Kontraktionen pro min in dem Einzelversuch bewirkte eine 10 %ige Steigerung der Frequenz und somit auch der Leistung. Im ersteren Fall bewerkstelligte die Verringerung des Auswurfvolumens trotz Frequenzzunahme eine Leistungsminderung. Im zweiten Fall bewirkte die relativ größere Frequenzsteigerung trotz Abnahme des Auswurfvolumens eine gleichbleibende Leistung. Je größer die relative Differenz der Wehenfrequenz also ist, umso mehr beeinflußt sie die Leistung.

4. Die Dehnung der Uteruswand

Erhöhen wir im Uteruscavum den Vordruck, so nimmt das Organ nicht sofort das maximale Volumen auf. Es ist erst einige Zeit erforderlich, bis sich die Uteruswand den neuen Bedingungen angeglichen hat. Ersichtlich ist dies in der allmählich abfallenden Grundlinie in Abb. 7. Die Grundlinie sinkt entsprechend derjenigen Menge Tyrodelösung ab, die in das Organ fließt. Die langsame Anpassung findet seine Erklärung im hohen Fließwiderstand des glatten Muskels (SCHATZMANN), d.h. eine "innere Reibung" zwischen den Muskelfibrillen gestattet nur eine allmähliche Angleichung der Muskellänge an die erforderliche Größe. Der Fließwiderstand hängt von der Geschwindigkeit der Verformung ab.

Mit je mehr Volumen wir den Uterus auffüllen, die Wand also dehnen, umso größer ist die Frequenz der Kontraktionen. BOZLER (1948), BURNSTOCK und PROSSER (1960) beobachteten Ähnliches, als sie den Muskel in der Längsrichtung dehnten. KATZ (1956) und BULBRING (1954) konnten zeigen, daß durch Dehnung ebenfalls in Längsrichtung das Membranpotential der Muskelzelle erniedrigt wird. Diese Depolarisation führt zu vermehrter lokaler Erregungsbildung und somit zur Zunahme der fortgeleiteten Erregungen und schließlich der Kontraktionen. Wir erreichten durch Auffüllung des Uteruscavums mit Tyrodelösung eine Dehnung der gesamten Uteruswand. Die Längs- und gleichzeitig die Ringmuskulatur wurde in unseren Versuchen gedehnt, was eher den physiologischen Tatsachen gerecht wird als eine isolierte Deh-

nung einer einzelnen Muskelschicht. Jede Steigerung der Dehnung beantwortet der Muskel zunächst mit einer überschießend höheren Frequenz, bis sich nach ca. 10 min eine gesteigerte Aktivität eingestellt hat, die über lange Zeit hin bestehen bleibt. Eine aktive Verringerung des Volumens führt zu einem Nachlassen des Innendruckes und somit der Wandspannung und hat eine sofortige Frequenzminderung zur Folge. Diese augenblickliche Frequenzminderung und die Tatsache, daß bei höherer Dehnung eine größere Kontraktionsfrequenz bestehen bleibt, zeigen, daß in unseren Versuchen einer bestimmten Dehnungsstufe eine bestimmte Kontraktionsfrequenz zuzuordnen ist.

Aus den Aktionspotentialen konnten auch wir erkennen, daß bei größer werdendem Füllungsdruck eine Depolarisation eintritt. Die Entladungen nehmen in Frequenz und Amplitude mit steigender Wanddehnung zu und dann ab, bis schließlich jede Erregungsbildung beinahe vollkommen erlischt. Die Frequenzzu- und -abnahme der Aktionspotentiale stimmt mit den Befunden überein, die MOSLER (1961) bei Depolarisation der Uterusmuskelzelle durch Acetylcholin und Chinin erhalten hat. Er konnte zeigen, daß mit steigenden Acetylcholin- oder Chinindosen die mechanischen Verkürzungen zunehmen, die Frequenz der Aktionspotentiale aber nur bis zu einem bestimmten Wert. Sie sinkt dann wieder ab. Die Amplitudenzu- und -abnahme mit fortschreitender Depolarisation durch Oxytocin beschrieb JUNG (1957) für den Uterusmuskel.

Bei einem Vordruck von $p = 65 \text{ cm H}_2\text{O}$ in einem Einzelversuch waren keine Kontraktionen mehr und kaum noch Erregungsvorgänge

zu erkennen. Während der anschließenden Entdehnung fielen die Aktionspotentiale und die Kontraktionen der Längsmuskulatur vollkommen aus, obwohl sich die Ringmuskulatur regelmäßig kontrahierte. Dies bedeutet, daß womöglich die abgeleiteten Aktionspotentiale nur von der Längsmuskulatur stammen. MOSLER (1962) korrelierte allerdings die Aktionspotentiale zu beiden Muskelschichten.

Die Zunahme der Aktionspotentiale bei geringer Dehnung deutet darauf hin, daß ein Optimum der Vordehnung für eine optimale elektrische Aktivität notwendig ist. Das Optimum liegt bei uns zwischen $p = 4$ und $p = 7$ cm H_2O . Auch für eine optimale mechanische Aktivität ist eine Vordehnung nötig, die zwischen $p = 7$ und $p = 10$ cm H_2O liegt. Somit fällt die optimale elektrische Entladungsserie nicht genau mit der optimalen mechanischen Aktivität zusammen. Erstere erfolgt schon bei geringerem Füllungsdruck. Nur in Annäherung kann man daher sagen, daß die elektrische Aktivität zur mechanischen Antwort in direkter Beziehung steht.

B. Progesteron in seiner Wirkung auf das Myometrium

Im zweiten Teil unserer Versuche beobachteten wir den Einfluß des wasserlöslichen Progesterons (Reinsubstanz) auf die Aktionspotentiale und die Leistung des nichtgraviden Rattenuterus. Bisher kamen Untersucher, die den Uterus diesbezüglich testeten, zu keinem übereinstimmenden Ergebnis. Wir legten bei der Durchsicht der Literatur besonderen Wert auf das jeweilige Hormonpräparat und die Menge und Art der Zuführung.

Es ist einige Mühe erforderlich, um sich in der Fülle der Veröffentlichungen zurechtzufinden, die über die Myometriumwirkung des weiblichen Hormones, des Progesterons, erschienen sind. Seit in Deutschland KNAUS und in den Vereinigten Staaten CORNER die Wirkung des Progesterons beschrieben haben, wurden sehr zahlreiche Experimente unternommen, um die Einflüsse dieses Hormons zufriedenstellend zu ergründen. Man weiß heute, daß unter seinem Einfluß das Milchdrüsengewebe proliferiert, die Follikelreifung und somit die Ovulation gehemmt wird und daß das Endometrium voll entwickelt wird, um die Einidation und die Ernährung des Feten zu ermöglichen. Diese Progesteroneffekte konnten dadurch bewiesen werden, daß man Tiere kastrierte und durch Substitution geringer Mengen des Steroides diese drei Veränderungen künstlich erzielen konnte. Es war gleichgültig, ob man ein Extrakt oder ein synthetisches Präparat verwendete. Selbst orale Applikation führte zu diesen Veränderungen. Alle modernen Antikonzeptiva basieren auf der Erkenntnis der Ovulationshinderung selbst bei oraler Anwendung.

KNAUS (1928, 1929, 1930 a), CORNER und ALLEN (1929) beobachteten weiterhin, daß beim Kaninchen in der Scheinschwangerschaft und in der Schwangerschaft die Uterusmuskulatur schlaff wurde und auf Pituitrinreize nicht reagierte. Sie schrieben diese Erscheinung dem Progesteron zu und konnten auch an kastrierten Tieren durch Substitution von Progesteron nach Oestrogenvorbehandlung die gleichen Umwandlungen erzielen. Die Tatsache aber, daß bis heute die Experimente hierüber noch nicht abgeschlossen sind und immer wieder versucht wird, diese Hemmung am Myometrium

nachzuweisen, deutet darauf hin, daß eine definitive Klarheit noch nicht erreicht werden konnte. Selbst beim Kaninchen, mit dem auf diesem Gebiet am häufigsten experimentiert wurde, ist die Hypothese der Hemmwirkung noch nicht einwandfrei bewiesen. FEVOLD und HISAW z.B. erreichten mit kristallinem Progesteron, das aus dem Corpus luteum gewonnen wurde, zwar eine Proliferation des Endometriums, aber keine Ruhigstellung des Uterus. Ähnliches berichtete KRANTZ. ILLINGWORTH und ROBSON verwendeten Corpus luteum-Extrakt von der Kuh und erzielten mit 1 ccm in subcutaner Applikation die Proliferation, aber nur einen geringen Myometriumeffekt. Mit zunehmender Extraktmenge wurde die Hemmung deutlicher. Mit mehr als der dreifachen Menge konnte bei 25 % der Tiere noch immer keine Desensibilisierung nachgewiesen werden. Andere Autoren machten die gleiche Beobachtung, nämlich daß für den Myometriumeffekt größere Dosen des Hormons notwendig waren als für die Umwandlung der Gebärmutterschleimhaut (MAKEPEACE, CORNER, ALLEN). Beziehungsweise es mußte der endogenen Quelle eine längere Zeit der Einwirkung auf die Muskulatur zugestanden werden (FOSTER u. HISAW). Es wurden zwar eine Reihe von Tests beschrieben, welche die Endometriumwirkung des Progesterons beinhalten, aber es gibt heute noch keinen Test, der die Myometriumwirkung des Progesterons ausnutzt.

KNAUS fand, daß gleichzeitig mit dem Eisprung die Umstellung der Uterusmuskulatur erfolgte. REYNOLDS und FRIEDMAN konnten zeigen, daß schon 5 - 8 Stunden nach dem Coitus die Hemmung am Kaninchenuterus auftrat, also schon einige Stunden vor der Ovulation, welche erst nach der 10. Stunde erfolgte. Das Auftreten der

Hemmung scheint also nicht an das Vorhandensein des Corpus luteums gebunden zu sein. Im Follikel wird zwar schon Progesteron gebildet, doch ist die Menge viel geringer als diejenige, welche im Corpus luteum sezerniert wird.

Bei den meisten anderen Tieren, wie Ratte (SIEGMUND 1930 a, b, JUNG 1956 a), Maus (ROBSON 1935), Meerschweinchen (BELL u. ROBSON, NEWTON), Katze (CLARY u.a., ROBSON u. SCHILD 1938, DALE) und Schaf (AMBACHE u. HAMMOND) ist dieser Progesteroneffekt noch viel schwieriger nachzuweisen. Sie reagieren schwächer auf dieses Hormon als das Kaninchen. REYNOLDS (1937) verwendete das Corpus luteum-Extrakt vom Rind und behandelte kastrierte Ratten und Kaninchen mit der gleichen Dosis. Während er beim Kaninchen den Endo- und auch in etwa den Myometriumeffekt erkennen konnte, zeigten die Ratten keinerlei Veränderungen.

Der Extrakt des Hypophysenhinterlappens kann bei diesen Tieren im Gegensatz zum Kaninchen zu jeder Zeit Kontraktionen bewirken. Unter Progesteroneinfluß wird die Sensibilität des Uterus gegenüber Oxytocin nur etwas vermindert. CSAPO und CORNER (1951) konnten allerdings auch am progesterondominierten Kaninchenuterus zeigen, daß er deutlich auf Oxytocin reagierte. In unseren Versuchen nahm die Oxytocinempfindlichkeit bei Anwendung von Progesteron sogar zu.

SIEGMUND (1930 a, b) untersuchte die Aktivität des Rattenuterus in Abhängigkeit von den Zyklusphasen. Während der Corpus luteum-Phase im Metöstrus besaß der Uterus nach seinen Angaben

einen höheren Tonus, auf den sich nur noch wenige Kontraktionen aufpflanzen konnten. Ob diese Tonuszunahme in Beziehung zu unseren gewonnenen Befunden steht, nämlich daß unter Progesteroneinfluß eine Aktivitätssteigerung auftritt, kann nicht entschieden werden. Auch am progesterondominierten Kaninchenuterus trat in vitro nach Beobachtung von CSAPO und CORNER (1951) eine Tonuszunahme auf. Deswegen sei in früheren Jahren nach seiner Meinung die positive Pituitrinwirkung am Kaninchenuterus nicht erkannt worden.

Trotz der mangelhaften Kenntnis über das Hormon wurde es schon in den ersten Jahren nach der Entdeckung in die Therapie der drohenden Aborte und Frühgeburten eingeführt. Es wurde nicht das Progesteron selbst, sondern es wurden dessen Derivate verwendet. Ein Erfolg war kaum zu verzeichnen. BOSCHMANN wollte mit Hydroxyprogesteron-capronat 83 % der Aborte und Frühgeburten verhindert haben. FUCHS und STAKEMANN konnten im Doppelblindversuch ebenso wie JAISLE und MATISSEK neben vielen anderen nur eine minimale Inaktivierung des Uterus erzielen (CALDEYRO-BARCIA, FIELITZ u. POSE, FROEWIS u.a., KUMAR u.a.). Beim Menschen war das Ergebnis der Hemmung noch geringer als bei den Tieren, vor allem geringer als beim Kaninchen.

Wir wissen heute, daß zwischen den Tieren untereinander und zwischen Tier und Mensch viele Unterschiede im Organismus bestehen. Deswegen können die Erfahrungen aus Tierexperimenten nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Daß dies auch hier nicht ohne Einschränkung möglich ist, mag am Beispiel der Oestrogene beleuchtet werden, die zum Progesteron

in naher Beziehung stehen.

Führt man radioaktiv markiertes Oestron den Ratten zu, so findet sich ein beträchtlicher Teil in der neutralen Fraktion wieder (HEUSGHEM, VALCOURT, u.a.), während beim Menschen, wenn überhaupt, so nur ein kleiner Teil in der neutralen Fraktion wieder auftaucht (BEER, u.a.).

Beim Menschen konnte bisher 17- α - Oestradiol nicht nachgewiesen werden, während es beim Kaninchen wichtig, wenn nicht sogar der hauptsächliche Endmetabolit ist (FISH, HEARD, STRUTHERS) wie auch beim Rind (VELLE). Fraglich ist es, ob umgekehrt bei den Tieren 16-substituierte Oestrogene vorkommen.

Bekannt ist z.B. die Wirkung von Marvene^R (3-Methoxy-16 - methyl-oestra-1,3,5(10)-trien, 16 β , 17 β -diol). Im Mäuseuterus-test zeigte es keine feminisierende Wirkung, veränderte aber den β/α -Lipoprotein-Cholesterin-Quotienten. Diese Verschiebung im Cholesterinstoffwechsel wollte man sich bei Coronarerkrankungen zunutze machen. Bei Männern, denen daraufhin Marvene^R verabreicht wurde, hatte es aber eine stark feminisierende Wirkung!

Bald schon nach der Progesteronentdeckung hat man auch noch andere Progesteron-ähnliche Substanzen im Corpus luteum und in der Plazenta gefunden, denen man den gemeinsamen Namen "Gestagene" gab (WINTERSTEINER u. ALLEN, ZANDER u.a.). Heute kennt man außer Progesteron selbst: Δ^4 - Pregnen - 3on - 20 α - ol und Δ^4 - Pregnen - 3on - 20 β - ol. Es ist denkbar, daß die einzelnen Abkömmlinge in den verschiedenen Tierarten und im Menschen eine unterschiedliche Wirkung besitzen.

Beim Kaninchen führt Progesteron zu einer stärkeren Durchblutung des Genitaltraktes als die Oestrogene allein (KNAUS 1930 a, KAO 1961). 1907/08 beschreiben LAMBERT und VILLEMIN, daß frische Gelbe Körper von Kuh und Schwein bei Warmblütern eine gefäßerweiternde Wirkung entfalten. Leider geben sie ihr Versuchstier nicht an. Denn die Ratte reagiert auf Progesteron mit einer Minderdurchblutung (TELEGDY). Das Hormon setzt Cortisol frei, welches die Konstriktion der Gefäße bewirkt (TELEGDY). Über die Abhängigkeit der Durchblutung von Progesteron ist man sich im allgemeinen nicht im klaren. Womöglich liegt es an der Verwendung verschiedener Tierarten. Denn TELEGDY beobachtete, daß die Tiere sich diesbezüglich unterschiedlich verhalten.

Selbst wenn Progesteron bei allen Tieren einheitlich die Durchblutung regeln würde, könnte die Ab- oder Zunahme des Blutstromes an sich eine unterschiedliche Wirkung nach sich ziehen. Denn die Uterusphysiologie ist bei den einzelnen Spezies nicht die gleiche (MOSLER, BICKERS). Es ist bekannt, daß Oestrogene beim Menschen keine vorzeitige Wehentätigkeit auszulösen vermögen, während sie bei den Tieren Aborte zur Folge haben können. Die einheitliche Zunahme der Durchblutung unter Oestrogendominierung, aber die unterschiedliche Plazentationsart bei Tier und Mensch kann dieses gegensätzliche Verhalten erklären.

Der ATP-gehalt, das energieliefernde Substrat für die Verkürzungsarbeit, soll nach CSAPO und CORNER (1953) im Kaninchen von Progesteron unbeeinflusst bleiben. Am Rattenuterus hat GAUTHERON und BORN jedoch eine Zunahme des ATP-gehaltes unter Progesteronbehandlung feststellen können.

Ob nach obiger Überlegung die Versuche mit Corpus luteum-Extrakten noch uneingeschränkt aussagekräftig sind, kann nicht ohne weiteres gesagt werden. Denn es wurden im allgemeinen die Extrakte von Rind und Schwein für die Experimente an den Laboratoriumstieren verwendet. Es ist theoretisch möglich, daß bei verschiedenen Tierarten unterschiedliche Gestagene anders wirken. Solange der Gestageneinfluß nicht sicher geklärt ist, sind auch alle Versuche mit synthetischen Progesteronderivaten nicht letztlich beweiskräftig. Es existieren heute eine Fülle dieser künstlich hergestellten Verbindungen, die manchmal schon weit von der Ausgangssubstanz abweichen. Erwähnt sei an dieser Stelle das 1963/64 im klinischen Versuch gewesene SH 735, das als Wirksubstanz 17 -Hydroxy-norprogesteron-17-hemisulfat-natrium enthält. NEUMANN und HEMPEL (SCHERING AG) verwendeten in ihren in vivo-Versuchen diese Substanz. Daß wir es aber hierbei überhaupt nicht mehr mit einem Gestagen zu tun haben, beweist die Tatsache, daß mit diesem Präparat keinerlei Transformation des Endometriums beobachtet werden konnte (NEUMANN). Auch fand diese Substanz in den in vitro-Versuchen von NEUMANN und HEMPEL Anwendung und zwar bis zu einer Konzentration von 10^{-3} g/ml Nährlösung. In dieser außerordentlich hohen Konzentration dürfte ein unspezifischer toxikologischer Effekt wohl zu der Aktivitätsminderung geführt haben.

Auch JUNG beschrieb mit dieser Substanz einen Hemmeffekt der elektrischen und mechanischen Aktivität am isolierten Uterus-muskel.

Weitere angewandte Progesteronsalze sind: Hydroxy-progesteron-capronat (Proluton^R) und für die orale Therapie: Allyloestrenol oder Desoxynortestosteron (Gestanon^R), Methylacetoxyprogesteron (Provera^R), u.a.. Aus der Biochemie wissen wir, daß eine scheinbar geringfügige Veränderung an irgendeiner Stelle des chemischen Grundgerüsts die Wirkung einer Substanz völlig verändern kann.

Die Gestagene wurden meistens mit Lösungsvermittlern, ohne Berücksichtigung ihrer Eigenfrequenz untersucht. In unseren Versuchen konnten wir zeigen, ebenso wie schon SCHWALM und MOSLER (1965), daß Urethan und Propylenglykol eine hemmende Wirkung auf den Uterus in vitro besitzen. Diese beiden Substanzen sind im Proluton^R i.v., das inzwischen aus dem Handel gezogen wurde, als Lösungsvermittler enthalten. Das Präparat setzte sich folgendermaßen zusammen:

20 mg Progesteron	260 mg Äthylurethan	4,5 µl 2n HCl
440 mg Äthylcarbamid	200 mg Propylenglykol	Aqua dest. ad 1 ml

Somit sind alle Versuche in vitro anzuzweifeln, die mit diesem und anderen Progesteronpräparaten gemacht wurden, welche Propylenglykol oder Urethan enthalten. Wir denken hier an die Versuche von BYGDEMAN, JUNG (1963) und FERGUSON. Auch in vitro-Versuche mit Depo-Provera sind nicht zu verwerten, wenn nicht die Lösungsvermittler in ihrer Wirkung eingehend geprüft wurden. Depo-Provera enthält:

50 mg Medroxy-progesteron-acetat	8,65 mg NaCl
28,8 mg Polyäthylenglykol 4000	1,73 mg Methylparabin
1,92 mg Polysorbate 80	0,19 mg Propylparabin

H₂O ad 1 ml

Weiterhin suchte man die Progesteronwirkung dadurch zu klären, daß man gravide Tiere kastrierte und durch Substitution von Progesteron und Oestrogenen ihre Schwangerschaft zu erhalten suchte (LYONS, MADJEREK, u.a.). Dies gelang in den meisten Fällen. Aber welchem von beiden Hormonen ist dieser Effekt zuzuschreiben? Wir wissen auch, daß ungenügende Proliferation des Endometriums Störungen in der Schwangerschaft veranlaßt. Progesteron nun führt zu dieser Schleimhautumwandlung. Eine Aussage über den Progesteroneffekt am Myometrium ist aus diesen Schwangerschafts-erhaltenden Versuchen nicht zu erheben; es könnte der Endometriumeffekt sein.

Verschiedene Autoren (MIKLOS, KING, HEMPEL u. NEUMANN, CSAPO u. LLOYD-JACOB, FUCHS u. FUCHS, SYNDER) applizierten Ratten und Kaninchen am Ende der Tragzeit Corpus luteum-Extrakt oder andere Progesteronpräparate und konnten auf diese Weise die Wehen unterdrücken und die Schwangerschaft verlängern. Mit jedem Tag der Übertragung nahm die Sterblichkeit der Feten zu. Es wäre zu erwägen, ob die Feten durch die Progesterongaben irgendwie geschädigt wurden.

ROBSON (1935) und teilweise auch HEMPEL und NEUMANN konnten mit Oestrogenen allein ebenfalls die Wehen hemmen und die Tragzeit verlängern. Die Feten nahmen auch bei ihnen an Gewicht zu, trugen Zeichen der Überreife und starben intrauterin zum großen Teil ab.

Von großer Bedeutung für die Progesteronwirkung am Myometrium scheint diejenige Zeit zu sein, die zwischen der Applikation und der Wirkung am Erfolgsorgan verstreicht. Sie wird in großen Variationen angegeben, von 60 min bei REYNOLDS (1949) bis zu 48 Std. bei MORGAN. Gewöhnlich nimmt man heute eine Latenzzeit von 12 - 24 Std. an (CSAPO 1956).

Untersuchungen über den Verbleib des Progesterons im Organismus ergaben, daß es sehr schnell aus dem Körper verschwindet, wenn es von außen zugeführt wird (ROTSCHILD). Fast das gesamte Progesteron, nämlich 99 % (WESTPHAL) werden an das Albumin gebunden (HASKINS, TAUBERT). Noch die 20 - 30fache Menge könnte auf diese Weise transportiert werden. In dieser lockeren Bindung ist das Hormon biologisch inaktiv (HOOKER u. FORBES). 45 % des zugeführten Steroides werden außerdem im Fettgewebe abgelagert. Nur die übrigen 55 % verteilen sich im übrigen Organismus (DAVIS u.a., LAWSON u. PEARLMAN).

Weiter ergab sich, daß die Leber und auch Vollblut (SHORT) das Progesteron inaktivieren und in sehr kurzer Zeit abbauen. Es wird dann teilweise als Pregnandiol im Harn ausgeschieden.

PEARLMAN errechnete eine Halbwertszeit von etwa 3 min. Zusammenfassend können wir sagen, daß das Progesteron

1. im Organismus an Albumin gebunden und so inaktiviert wird und
2. in wenigen Minuten abgebaut und ausgeschieden wird.

Im Gegensatz hierzu steht die angeblich lange Latenzzeit von einigen Stunden. Daß im Uterusgewebe kein Progesteron gespeichert wird, geht aus Messungen hervor, die in den ver-

schiedenen Geweben und im Blut durchgeführt wurden (WIEST, ZANDER u.a. 1958, LAWSON u. PEARLMAN).

Um die Bindung von Progesteron an Albumin und den schnellen Abbau des Hormones zu umgehen, untersuchten wir seine Wirkung in vitro, indem wir Progesteron-Reinsubstanz in der maximal möglichen wasserlöslichen Konzentration in die Nährlösung gaben. Der oestrogen-vorbehandelte Rattenuterus nahm in vitro bei Zusatz von Progesteron wider Erwarten an Aktivität zu. Sowohl die Amplitude als auch die Frequenz der Kontraktionen erfuhren eine Steigerung. Dabei war es gleichgültig, ob es sich um spontane oder durch Oxytocin induzierte Kontraktionen handelte.

Dieses Verhalten steht in Widerspruch zu vielen der bisherigen Ergebnisse. KNAUS und CSAPO sowie viele andere Untersucher kamen nämlich zu der Ansicht, daß Progesteron in vivo beide Kontraktionsarten - spontan und oxytocinstimuliert - hemmen würde. CSAPO und sein Arbeitskreis gaben "Progesteron" in der gleichen Konzentration wie wir auch ins Bad und beobachteten einen hemmenden Einfluß, der sich langsam innerhalb von 30 min entwickelte. Allerdings gaben sie nicht an, ob sie Progesteron-Reinsubstanz verwendet hatten.

Für eine höhere Progesteronkonzentration als die maximal wasserlösliche ist ein Lösungsvermittler notwendig, wie z.B. Alkohol. Auf diese Weise ist es möglich, den nichtgraviden Rattenuterus in vitro zu hemmen (MOSLER persönliche Mitteilung). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß im physiologischen Bereich die von uns angewandte Progesteronkonzentration (10^{-5} g/ml) nicht überschritten wird, im Gegenteil sogar immer darunter

liegt, selbst in der Uterusmuskulatur (WIEST, ZANDER u.a., LAWSON u. PEARLMAN). Vielleicht ist der unterschiedlich beschriebene Progesteroneffekt auf eine mittels Lösungsvermittlern erreichte, hohe Progesteronkonzentration zurückzuführen.

Als Testobjekt benutzten CSAPO und Mitarbeiter den schwangeren Kaninchen- und Rattenuterus, wir dagegen den nichtgraviden Rattenuterus. Es wäre deshalb auch an die Möglichkeit zu denken, daß eine längere Oestrogenstimulierung für die gegensätzlichen Ergebnisse verantwortlich ist. Wir verabreichten den nichtschwangeren Tieren am Tag vor dem Versuch 4×10^{-5} g Cyren-B subcutan, während die trächtigen Tiere von CSAPO die gesamte Dauer der Schwangerschaft unter natürlichem Oestrogeneinfluß standen. Um diese Annahme zu prüfen, untersuchten wir den Uterus einer Ratte, die drei Stunden zuvor geworfen hatte. Eine Hemmwirkung des Progesterons konnte auch auf diese Weise nicht beobachtet werden, sondern wieder eine Aktivitätszunahme. Allerdings wurde nur ein einziger Versuch unternommen. Bekannt ist auch die schnelle Rückbildung des Uterus nach der Geburt (BRAUN), so daß die Dauer von drei Stunden zwischen Geburt und Versuchsbeginn schon relativ lange war.

Auch eine Desynchronisation der einzelnen Muskelfasereinheiten, wie sie CSAPO (1955), JUNG (1956 a), u.a. immer feststellen konnten, war in unseren Versuchen nicht zu erkennen. Unter Progesteroneinfluß nahm die Kontraktionsstärke und die Leistung des Uterus stets zu. Auch die Dauer der Verkürzungs- und Erschlaffungsphase der Kontraktion war bei elektrischer Reizung in Progesteron-gesättigter Lösung nicht verkürzt, so daß auch

hier keine Minderung der Leitfähigkeit eintrat. Die Zunahme der beantworteten Reize zeigte auch hier die Aktivitätssteigerung unter Progesteroneinfluß an.

Mit der Aktivitätszunahme geht eine Abnahme des Membranpotentials einher. Dies konnte auf folgende Weise erkannt werden: Mit steigender Dehnung werden die Aktionspotentiale in der Amplitude zunächst größer und in der Frequenz häufiger. In höheren Dehnungsbereichen gehen Amplitude und Frequenz wieder zurück. Diese Befunde können als Depolarisation gedeutet werden, da mit Abnahme des Membranpotentials erst ein Ansteigen und dann ein Absinken der Aktionspotentiale erfolgt (BULBRING 1956, JUNG 1957, MOSLER 1961). Durch die Progesteronapplikation nun erreichen Frequenz und Amplitude der Aktionspotentiale schon bei geringerem Füllungsdruck als in reiner Tyrodelösung ihren Kulminationspunkt (Darst. 15). Sie sinken anschließend rascher und weiter ab als diejenigen Aktionspotentiale, welche in Wirkstoff-freier Lösung registriert wurden. Diese leichte Linksverschiebung der Aktionspotentialkurve deutet auf eine schwache Depolarisationswirkung des Progesterons hin.

Wir hatten auch festgestellt, daß bei einer bestimmten Vorspannung am spontan arbeitenden und am oxytocinstimulierten Rattenuterus unter Progesteroneinwirkung die Wehenfrequenz, die Kontraktionsamplitude und die physikalische Leistung zunahmen, während gleichzeitig die Frequenz und Amplitude der Aktionspotentiale abnahmen. Nur eine Depolarisation kann die Zunahme der Leistung bei Abnahme des elektrischen Erscheinungsbildes erklären. MOSLER beschrieb die Zunahme der mechanischen

Aktivität bei Abnahme der elektrischen Aktivität unter dem Einfluß von Azetylcholin und Chinin, JUNG unter dem Einfluß von Oxytocin.

Allerdings ist die bei uns gefundene Depolarisation gering und nicht zu vergleichen mit anderen wehenfördernden Substanzen, wie z.B. Oxytocin und Acetylcholin. Eine sich daraus ergebende Wehenfrequenzsteigerung konnte immer beobachtet werden. Eine Zunahme der Kontraktionsamplitude erfolgte ganz deutlich nur dann, wenn das Organ ohne das Hormon Schwellenkontraktionen aufwies. Arbeitete es schon ohne Progesteron submaximal, so war mit der Substanz kaum noch eine Steigerung zu erzielen. Deswegen zeigte auch das Auswurfvolumen bei der Aufdehnung der Uteruswand mit und ohne Progesteronzusatz nur einen geringen Unterschied. Eine vergrößerte Wandspannung und damit höhere Vordehnung der Muskelfasern führte nämlich schon ohne Progesteroneinwirkung zu einer Depolarisation und somit zu submaximalen Kontraktionen. Die Leistungssteigerung unter Progesteroneinfluß bei Aufdehnung des Uterus ist somit zum größten Teil auf die Frequenzzunahme zurückzuführen.

Eine Depolarisation geht mit einer Inaktivierung der Na^+ -Leitfähigkeit parallel. Diese Inaktivierung allein (JUNG 1963) kann eine Hemmung jedoch nicht bewerkstelligen, wie wir es in unseren Versuchen indirekt zeigen konnten.

CSAPO und sein Arbeitskreis konnten in vitro während der Abnahme der Kontraktionsamplituden und der Erhöhung der Reizschwelle bei Progesteronzusatz eine gleichzeitige Zunahme des Ruhetonus beobachten. Möglicherweise sind auch hier die Paral-

lelen zu unseren Versuchen zu finden.

Allerdings wurden auch einzelne Angaben gemacht, daß Progesteron in vivo zu einer Aktivitätszunahme führt. KURZROK u.a. sahen nach einer Gabe von 20 mg Proluton an Frauen in der post-menstruellen Phase das Auftreten von Krämpfen der Gebärmutter. EMMENS berichtete, daß bei der Durchführung des McPHAIL - Testes in einer Gruppe von fünf Kaninchen oft auch beträchtliche Wehen auftraten. HENRY und BROWNE beobachteten bei einer Applikation von 20 mg eines unbenannten Progesteronpräparates eine Aktivitätszunahme des Uterus. SIEGMUND fand bei seinen Untersuchungen an Ratten, daß in der Corpus luteum-Phase ein hoher Tonus der Uterusmuskulatur bestand, ebenso wie beim Kaninchen in natürlicher Progesterondominierung, wenn der Uterus in vitro geprüft wurde (CSAPO, CORNER 1951).

KURIYAMA (1961) kam zu der Beobachtung, daß bei Uteri von Mäusen 3 - 6 Stunden post partum unter der Einwirkung von 50 mE Oxytocin/ml Nährlösung und 10 μ Progesteron/ml die Zahl der Kontraktionen sich zunächst erhöhte. Schließlich verschwanden sie, und der Grundtonus stieg an.

Auch bei uns konnte gelegentlich nach der anfänglichen Aktivitätssteigerung eine geringe Abnahme gesehen werden, so daß es erst zu einem Überschießen der Kontraktionen kam, bis sich eine gleichmäßig gesteigerte mechanische Aktivität einstellte.

MOSLER konnte zeigen, daß größere Progesteronkonzentrationen als sie physiologischer Weise vorkommen, die Kontraktionen des Uterusmuskels hemmen. Hierdurch erfährt das Gesetz von ARNDT u.

SCHULZ eine weitere Bestätigung, welches besagt, daß kleine Reize fördern, große hemmen u. größte lähmen. Allerdings wird im physiologischen Bereich die nötige Progesteronkonzentration für eine Hemmung oder gar Lähmung nicht erreicht.

Wie kommt es möglicherweise zu dem gegensätzlichen Verhalten der Uterusmuskulatur bei verschiedenen Progesteronkonzentrationen? Progesteron spielt in der Ca^{++} - Bindung eine Rolle (CSAPO 1955). Verminderter Ca^{++} - Gehalt hat eine Inaktivierung des Na^+ - Überträgermechanismus zur Folge (HENATSCH, BOZLER 1948). Es sammelt sich nach dieser Vorstellung Na^+ im Zellinnern an. Diese Beobachtung der Na^+ - Akkumulation wurde unter Progesteroneinfluß erhoben (CSAPO 1955, CSAPO u. CORNER 1952, KAO 1961, JUNG 1963). Unsere beobachtete Aktivitätszunahme sowie diejenige von KURIYAMA (1961) an der Maus könnte auf diese Weise erklärt werden. Die hemmende Progesteronwirkung könnte den Veränderungen des K^+ - Stoffwechsels zugeschrieben werden, da K^+ nach Angaben von KAO unter Progesteroneinfluß in der Zelle eine Anreicherung erfährt.

Doch die Angaben, die bisher über den K^+ - und Na^+ - Gehalt in der Uterusmuskelzelle unter Progesterondominierung gemacht wurden, sind so gegensätzlich, daß Hypothesen auf dieser Basis noch nicht aufgestellt werden können. Nach HORVATH (1954) nimmt K_i^+ ab und Na_i^+ zu. BITMANN (1959) kommt zu entgegengesetzten Resultaten, während nach Untersuchungen von KAO (1961) der K^+ - und auch der Na^+ - Gehalt in der Zelle unter Progesterondominierung zunehmen. Die Befunde von KAO scheinen allerdings die wahrscheinlicheren zu sein, da erstens die Na^+ - Leitfähigkeit unter Progesteroneinfluß abnimmt (JUNG 1956 a,

1958, CSAPO 1955) und zweitens gleichzeitig das Membranpotential zunimmt (KURIYAMA 1961, MARSHALL). Nur eine Anreicherung von K^+ sowie von Na^+ im Zellinnern kann beide Beobachtungen erklären. SCHWALM und MOSLER (1965) zeigten am durchströmten menschlichen Uterusgefäßpräparat, daß mit 10^{-5} g Progesteron pro ml Nährlösung eine leichte Abnahme der durch Acetylcholin induzierten Kontraktionen erreicht werden konnte. Hieraus sehen wir, daß selbst in vitro artspezifische Unterschiede in der Gestagenwirkung bestehen und Ergebnisse, die im Tierexperiment gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

In der ersten Hälfte der Schwangerschaft ist der Uterus schlaff und kontraktionsträge (KNAUS 1929 a, CORNER 1947, CSAPO 1955, SOMMER, u.a.). Wir wissen, daß in dieser Zeit auch vermehrt Oestrogene gebildet werden. Die starke Hyperämie unter ihrem Einfluß ist bekannt. Wahrscheinlich soll die Freisetzung von Histamin hierbei eine wesentliche Rolle spielen (SPAZIANI, SZEGO). Es kommt zu einer Auflockerung des ganzen Gewebes, zur Proliferation von Bindegewebe und zur Hypertrophie der Muskelzellen. Ödematöse Anschwellung und Proliferation führen nicht nur zu einer Gewichtszunahme des Uterus, sondern auch zu einer Weiterstellung des Uteruscavums (KNEER 1940, u.a.). Somit ist die Schlaffheit und Trägheit des Uterus wohl mehr auf die Oestrogenwirkung als auf die des Progesterons zurückzuführen.

Wie kommt es aber, daß eine Hemmwirkung mit Progesteron teilweise erzielt werden konnte, teilweise aber eine solche nicht

nachzuweisen war? Wir wissen, daß auch Progesteron nach vorhergehender Oestrogeneinwirkung die Proliferation von Bindegewebe und Muskulatur weiterhin unterhält. Die Muskelzellen nehmen dadurch an Länge und Breite zu. Aus der Physiologie der Muskelzelle wissen wir, daß die Muskelzelle das Maximum ihrer Kontraktionsfähigkeit erst erreicht, wenn sie optimal vorgedehnt ist. Eine kleinere Muskelzelle benötigt hierfür eine geringere Vordehnung als eine größere, wie z.B. die unter Progesteroneinfluß. Wenn wir eine progesterondominierte Muskelzelle mit der gleichen Vordehnung belasten, die bei einer nicht mit Progesteron vorbehandelten Muskelzelle das Optimum der Kontraktionsfähigkeit bewirkt, so erweckt dies den Eindruck, als ob erstere durch Progesteron in ihrer Kontraktilität gehindert würde. In Wirklichkeit ist nur das Optimum der Vordehnung noch nicht erreicht. Alle bisherigen Untersuchungen am Uterus wurden jeweils mit der gleichen Vordehnung am progesterondominierten und nicht-progesterondominierten Uterus durchgeführt.

Daß aber gleichzeitig noch eine spezifische Corpus luteum-Wirkung vorhanden sein muß, zeigt z.B. die Umwandlung der Reaktion des Uterusmuskels auf Adrenalin bei der Katze (DALE, CUSHNY). Während Adrenalin normalerweise eine Erschlaffung bewirkt, resultiert in der Schwangerschaft eine Kontraktion. Mit Corpus luteum-Extrakt ist es möglich, ebenfalls diese Umwandlung zu bewerkstelligen (VAN DYKE u. GUSTAVSON). Beim Schaf ist es genau umgekehrt. In der Schwangerschaft reagiert der Uterusmuskel auf Adrenalin mit einer Erschlaffung (AMBACHE u. HAMMOND).

Bei weiterem Fortschreiten der Gravidität nehmen die Kontraktionen an Größe und Stärke immer mehr zu (KNAUS 1927, SIEGMUND 1930 a,b, REYNOLDS 1949, MOSLER 1965). Wir wissen aber auch, daß gleichzeitig die Progesteronbildung ständig zunimmt (ZANDER, VENNING, HASKINS, OERTEL, u.a.), ebenso wie während des Zyklus (PICKETT u.a., VAN DER MOLEN u.a.). Man beobachtet also eine Zunahme der Aktivität unter steigender Progesteronkonzentration!

Inwieweit drohende Aborte und Frühgeburten auf Progesteronmangel zurückzuführen sind, ist heute noch nicht klar. Vielleicht kann hier die Progesteronbestimmung im Blut weiterhelfen. Aber gerade in der Bestimmung der Progesteronkonzentration bestehen schon bei der normalen Schwangerschaft große Variationen (HAIN). HOFHANSL und BAUMGARTEN, KAUFMANN, WU und ALLEN geben an, die vorzeitige Wehentätigkeit durch Progesteronapplikation gehemmt zu haben, wenigstens solange die Therapie andauerte. Es ist noch ungewiß, wie Mißbildungen der Fruchtanlage zu vorzeitigen Wehen und zur Ausstoßung der Frucht führen. Vielleicht ist eine beginnende Plazentaablösung und eine intrauterine Blutung, die zu einer Volumenzunahme und damit zu einer erhöhten Vordehnung führt, verantwortlich (MOSLER 1965).

Fassen wir zusammen, so können wir sagen, daß nach wie vor der Einfluß des Progesterons auf das Myometrium noch unklar bleibt. Einwandfrei ist die Hemmwirkung am isolierten menschlichen Myometrium nur in höchsten Konzentrationen bewiesen. In vitro ist sie am Rattenuterus nicht vorhanden; im Gegenteil, Progesteron-Reinsubstanz bewirkt in der maximal möglichen wasserlöslichen

Konzentration eine Sensibilisierung. Es wurden einige Bedenken geäußert, die manche früher durchgeführte Experimente in ihrer Aussagekraft einschränken. Anstatt der großen Fülle von Versuchen wären einige weniger, dafür aber in der Fragestellung und Methodik genauer umrissene zur Klärung dieses Problems zu wünschen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten die Wirkung von Progesteron am isolierten, oestrogen-vorbehandelten Rattenuterus. Als Testsubstanz verwendeten wir kristallines Progesteron (Reinsubstanz) in der maximal möglichen wasserlöslichen Konzentration. Wir beobachteten die Wirkung am spontan arbeitenden, chemisch, mechanisch und elektrisch gereizten Uterusmuskel.

Dazu führten wir drei Versuchsreihen durch.

In der ersten Versuchsreihe untersuchten wir die Progesteronwirkung am spontan arbeitenden und am chemisch gereizten Uterusmuskel. Befand sich das Organ spontan oder unter dem Einfluß von niedrigen Oxytocinkonzentrationen an der Schwelle seiner Kontraktionstätigkeit, so nahmen unter der Einwirkung von reinem Progesteron in der möglichen wasserlöslichen Konzentration die Kontraktionsfrequenz und -amplitude zu. Arbeitete der Uterus spontan oder unter Oxytocineinwirkung submaximal, so nahm in Progesteron-gesättigtem Milieu die Wehenfrequenz zu, die Kontraktionsamplitude nicht.

In der zweiten Versuchsreihe beobachteten wir die Progesteronwirkung am mechanisch gereizten Uterusmuskel. Mit unserer Versuchsanordnung waren wir erstmalig in der Lage, die physikalische Leistung des Uterus in Analogie zum Herzmuskel zu bestimmen. Wir errechneten sie aus Kontraktionsfrequenz, Auswurfvolumen und vorgegebenem Füllungsdruck. Wir steigerten schrittweise den Füllungsdruck im Uteruscavum. Dies führte zu einer

stufenweise gesteigerten Dehnung der Muskelfasern. Infolge der Dehnung der Muskelfasern nahm die Wehenfrequenz zu. Das Auswurfvolumen pro Kontraktion wurde gemessen. Es hatte sein Maximum bei einem Füllungsdruck von 4 cm H₂O. Die physikalische Leistung der Gebärmutter war am größten bei einem Vordruck von $p = 10$ cm H₂O.

Die elektrische Aktivität bei der Muskelkontraktion wurde simultan mit der mechanischen Aktivität gemessen. Zu diesem Zweck leiteten wir die Aktionspotentiale ab. Sie nahmen an Frequenz und Amplitude bis zu einem Vordruck von $p = 4$ cm H₂O zu, bei höheren Vordrucken wieder ab.

Unter Progesteroneinfluß wurde die Leistung des Hohl Muskels bei allen Füllungsvolumina geringfügig vergrößert. Sie erreichte ihr Maximum schon bei niedrigeren Innendrucken als in Wirkstoff-freier Nährlösung. Die Aktionspotentiale stiegen bis zu einem Innendruck von $p = 4$ bzw. $p = 7$ cm H₂O in der Frequenz bzw. in der Amplitude über den Kontrollwert in reiner Tyrodelösung an. Sie sanken aber bei einer weiteren Steigerung unter die Kontrollwerte in Progesteron-freier Lösung ab.

In der dritten Versuchsreihe wurde der Uterusmuskel elektrisch gereizt. Die Reizung erfolgte alle 30 sec 2 sec lang mit Wechselstrom (1 V/cm; 50 Hz). In Progesteron-gesättigter Nährlösung wurden mehr Reize mit einer Kontraktion beantwortet als in Progesteron-freier Lösung. Die Kontraktionsdauer war jeweils gleich lang.

Progesteron-Reinsubstanz übt in der maximal möglichen wasserlöslichen Konzentration ohne Lösungsvermittler entgegen der erwarteten Wirkung *keine* Hemmung auf den isolierten Rattenuterus aus. Progesteron führt zu einer gesteigerten elektrischen und mechanischen Aktivität des Uterusmuskels. Eine höhere Progesteronkonzentration als die von uns untersuchte ist *in vitro* nur unter Anwendung von Lösungsvermittlern möglich. Unter physiologischen Bedingungen und auch während der Therapie kommen derartige Konzentrationen weder beim Tier noch beim Menschen vor.

Herrn Professor Dr. H. S c h w a l m danke ich für die
freundliche Überlassung des Themas und

Herrn Privat-Dozenten Dr. K. H. M o s l e r für seine wert-
vollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALEXANDER, D.P.,
J.F.D.FRAZER, J.LEE: The Effect of Steroids on the Maintenance of Pregnancy in the Spayed Rat. J.Physiol., London, 130, 148 - 155(1955)
- ALLEN, W.M.,
G.W.CORNER: Physiology of the Corpus luteum. III. Amer.J.Physiol. 88, 340 - 346 (1929)
- ALLEN, W.M.,
S.R.M.REYNOLDS: Physiology of the Corpus luteum. X. The Comparative Actions of Crystalline Progestin and Crude Progestin on Uterine Motility in Unanesthetized Rabbits. Amer.J.Obstetr.Gynec. 30, 309 - 317(1935)
- AMBACHE, N.,
J.HAMMOND jr.: Activity and Drug Responses of the Sheep Uterus in Relation to Reproductive Condition. J.Physiol., London, 108, 270 - 277(1949)
- BEDOYA, J.M.,
V.JIMENEZ: Der Einfluß von Oestrogenen und Progesteron auf die Blutkonzentration des Choriongonadotropins während der Schwangerschaft. Arch.Gynäk., München, 182, 739 (1953)
- BEER, C.T., K.DOBRINER, zitiert nach Diczfalusy
M.L.EIDINOFF,
T.F.GALLAGHER:
- BELL, G.H.,
J.M.ROBSON: The Effect of Certain Hormones on the Activity of the Uterine Muscle of the Guinea-pig. J.Physiol., London, 88, 312 - 327(1937)

- BENGTSSON, L.P.,
A.CSAPO: Oxytocin Response, Withdrawal, and Reinforcement of Defuse Mechanism of the Human Uterus at Midpregnancy.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 83, 1083 - 93 (1962)
- BERGER, E.,
J.M.MARSHALL: Interactions of Oxytocin, Potassium, and Calcium in the Rat Uterus.
Amer.J.Physiol. 201, 931 - 935 (1961)
- BERNSTEIN, J.: Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme.
Pflügers Arch.Physiol. 92, 521-562 (1902)
- BICKERS, W.: Effect of Progesterone on Uterine Contractions.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 43, 663 (1942)
- BICKERS, W., M.WOODS: Uterine Muscle Physiology from Laboratory to Bedside, a Treacherous Crossing.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 58, 1099 - 1108 (1949)
- BITMAN, J., H.C.CECIL, H.W.HAWK, J.F.SYKES: Effect of Estrogen and Progesterone on Water and Electrolyte Content of Rabbit Uteri.
Amer.J.Physiol. 197, 93 (1959)
- BLAIR, E.: The Contraction Rate of the Excised Rat Uterus with Reference to the Oestrus Cycle.
Amer.J.Physiol. 65, 223 - 228 (1923)
- BOSCHMANN, H.W.: zitiert nach Hofhansl
- BOZLER, E.: Conduction, Automaticity, and Tonus of Visceral Muscle.
Experientia, Basel, 4, 213 - 218 (1948)

- BRAUN, L.: Die Mechanik und Dynamik des nicht-graviden und puerperalen Rattenuterus. Dissertation an der Universitäts-Frauenklinik, Würzburg, 1965
- BROUKA, L.,
H.SIMMONNET: Influence du lavage par une solution physiologique sur le rythme spontané de l'utérus. Compt.rend.Soc.biol., Paris, 96, 154 (1927)
- BÜLBRING, E.: Correlation between Membrane Potential, Spike Discharge and Tension in Smooth Muscle. J.Physiol., London, 128, 200 - 221 (1954)
- BÜLBRING, E.: Electrophysiology of Smooth Muscle with Autorhythmicity. XXth Intern.Physiol.Congr., Brüssel, 230 - 238 (1956)
- BÜLBRING, E.: Die Physiologie des glatten Muskels. Pflügers Arch.Physiol. 273, 1 - 17 (1960)
- BURNSTOCK, G.,
C.L.PROSSER: Responses of Smooth Muscles to Quick Stretch; Relation of Stretch to Conduction. Amer.J.Physiol. 198, 921 - 925 (1960)
- BUTENANDT, A.,
U.WESTPHAL, H.COBLER: Über einen Abbau des Stigmasterins zu corpus-luteum-wirksamen Stoffen; ein Beitrag zur Konstitution des Corpus luteum-Hormons. Ber.Dtsch.chem.Ges. 67, 1611 - 16 (1934)

- CSAPO, A.: A Link between "Models" and Living Muscle.
Nature, London, 173, 1019 (1954 a)
- CSAPO, A.: Dependence of Isometric Tension and Isotonic Shortening of Uterine Muscle on Temperature and on Strength of Stimulation.
Amer.J.Physiol. 177, 348 - 354 (1954 b)
- CSAPO, A.: The Mechanism of Effect of the Ovarian Steroids.
Guggenheim Memorial Fellow 405 - 430 (1955)
- CSAPO, A.: Progesterone "Block".
Amer.J.Anat. 98, 273 - 291 (1956 a)
- CSAPO, A.: The Relation of Threshold to the K - Gradient in the Myometrium.
J.Physiol., London, 133, 145 - 158 (1956 b)
- CSAPO, A.: Defence Mechanism of Pregnancy.
Ciba Foundation 9, 3 - 27 (1961)
- CSAPO, A.: Model Experiments and Clinical Trials in the Control of Pregnancy and Parturition.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 85, 359 (1963)
- CSAPO, A.,
G.W.CORNER: In Vitro Contracture of Pseudopregnant Uterine Muscle Contrasted with Estrous Motility.
Endocrinology, Springfield, 49, 349 - 368 (1951)

- CSAPO, A.,
G.W.CORNER: The Antagonistic Effects of Estrogen
and Progesterone on the Staircase
Phenomen in Uterine Muscle.
Endocrinology, Springfield,
51, 378 - 385 (1952)
- CSAPO, A.,
G.W.CORNER: The Effect of Estrogen on the Isomet-
ric Tension of Rabbit Uterine Strips.
Science 117, 162 - 164 (1953)
- CSAPO, A.,
M.GOODALL: Excitability, Length Tension Relation
and Kinetics of Uterine Muscle Contrac-
ture in Relation to Hormonal Status.
J.Physiol. 126, 384 - 395 (1954)
- CSAPO, A.,
M.A.LLOYD-JACOB: Placenta, Uterine Volume, and the Con-
trol of the Pregnant Uterus in Rabbits.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 83, 1073 - 1082
(1962)
- CUSHNY, A.R.: On the Movements of the Uterus.
J.Physiol., London, 35, 1 - 19 (1906)
- DALE, H.H.: On Some Physiological Actions of
Ergot.
J.Physiol., London, 34, 163 - 206 (1906)
- DAVIS, M.E., E.J.PLOTZ, The Metabolism of Progesterone and its
F.LUPU, P.M.EJARQUE: Related Compounds in Human Pregnancy.
Fertility and Steril., N.Y., 11,
1 - 18 (1960)
- DICZFALUSY, E.,
CH.LAURITZEN: Östrogene beim Menschen.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, 1961

- VAN DYKE, H.D.,
R.G.GUSTAVSON: On the Pregnancy - Response of the
Uterus of the Cat.
J.Pharmacol.and Exper.Therap. 37,
379 - 397 (1929)
- EMMENS, C.W.: Hormones of the Corpus luteum.
Hormone Assay 419 - 441 (1950)
- EVANS, E.J.,
F.W.MILLER: Uterine Motility in the Cow.
Amer.J.Physiol. 116, 44 (1936)
- FALLS, F.H.,
J.E.LACKNER, L.KRON: Effect of Progestin and Estrogenic Sub-
stance on Human Uterine Contractions.
J.A.M.A. 106, 271 (1926)
- FERGUSON, J.: Effect of Propylenglycol and Progester-
one on Motility of the Isolated
Intestine of the Rabbit.
Endocrinology, Springfield, 32, 57 - 58
(1943)
- FEVOLD, L.,
F.L.HISAW: Purification of Corporin.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y., 29,
620 (1932)
- FIELITZ, C.A.,
S.V.POSE: Influencia de la Progesterone Sobre
la Repuesta a la Ocitoconica del
Utero Humano Gravido.
Segundo Congreso De Ginectocoloia,
Montevideo, 11, 374 (1957)
- FISH, W.R.,R.J.DORFMAN:zitiert nach Diczfalusy
- FORBES, TH.R.,
CH.W.HOOKER: The Solubility of Progesterone in
Saline.
Science 107, 151 (1948)

- FOSTER, M.A.: The Reproductive Cycle in the Female Ground Squirrel, *Citellus tridecemlineatus* (Mitchill).
Amer.J.Anat. 54, 487 (1934)
- FOSTER, M.A.,
F.L.HISAW: Experimental Ovulation and the Resulting Pseudopregnancy in Anoestrus Cats.
Anat.Rec., Philadelphia, 62, 75 (1935)
- FRAENKEL, L.: Die Funktion des Corpus luteum.
Arch.Gynäk., München, 68, 438 - 545 (1903)
- FRAENKEL, L.: Neue Experimente zur Funktion des Corpus luteum.
Arch.Gynäk., München, 91, 705 - 761 (1910)
- DE FREMERY, P.,
A.LUCHS, M.TAUSK: Untersuchungen über die innere Sekretion des Corpus luteum.
Pflügers Arch.Physiol. 231, 341 (1932)
- FROEWIS, J., F.FUCIK,
H.KREMER, R.TEUBEL: Vergleichende tokometrische Untersuchungen über die Wehenhemmung bei der Gebärenden mit Adrenosan, Benzodiazepin-Derivaten und Progesteron.
II. Symposium "Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus", Bern 1963
- FROHNWIESER, K.: Grundsätzliches zur hormonalen Behandlung der habituellen und drohenden Fehlgeburten.
Münch.med.Wschr. 40, 29 (1940)
- FUCHS, F., A.R.FUCHS: Induction and Inhibition of Labour in the Rabbit.
Acta endocr., K'hn, 29, 615 - 624 (1958)

- FUCHS, F., F.KOCH: Inhibition of Oxytocin-Induced Labour in Rabbits with Various Gestagens. Acta endocr., K'hvn, 42, 403 - 411 (1963)
- FUCHS, F.,
G.STAKEMANN: Treatment of Threatened Premature Labor with Large Doses of Progesterone. Amer.J.Obstetr.Gynec. 79, 172 (1960)
- GAUTHERON, D.,
G.V.R.BORN: Créatine, Phosphocréatine et Adénosin-triphosphate dans l'uterus de Rat; Influence de Quelques Hormones et de la Congélation sur ces Fractions. Biochim.biophysica acta, Amsterdam, 27, 580 - 583 (1958)
- MC GINTY, D.A.,
L.P.ANDERSON,
N.B.MC CULLOUGH: Effect of Local Application of Progesterone on the Rabbit Uterus. Endocrinology, Springfield, 24, 829 (1939)
- GITSCH, E.: Zur Behandlung des Abortus imminens mit Sexualhormonen. Wien.klin.Wschr. 68, 370 (1956)
- GOTO, M., A.CSAPO: The Effect of the Ovarian Steroids on the Membrane Potential of Uterine Muscle. J.Gen.Physiol., Baltimore, 43, 455 - 466 (1959)
- GREVEN, K.: Über den Mechanismus der Regulierung der Kontraktionsstärke beim glatten Muskel durch tetanische und quantitative (räumliche) Summation. Zschr.Biol. 106, 377 - 385 (1954)

- GUTERMAN, H.S.: Progesterone Metabolism in the Human Female: Its Significance in Relation to Reproduction.
Recent Progr.Hormone Res., N.Y.,
8, 293 - 331 (1953)
- GUTTMACHER: zitiert nach Corner und Csapo, 1953
- HAIN, A.M.: Excretion of Oestrogen and Pregnan-
diol by Pregnant and Parturient
Women; Normal and Toxaemic Cases.
J.Endocr., Oxford, 2, 104 - 140 (1940)
- HAJDU, S.,
A.SZENT-GYÖRGYI: Action of DOC and Serum on the Frog
Heart.
Amer.J.Physiol. 168, 159 - 175 (1952)
- HALBAN, J.: Die innere Sekretion von Ovarium und
Placenta und ihre Bedeutung für die
Funktion der Milchdrüse.
Arch.Gynäk., München, 75, 353 - 441 (1905)
- HASKINS, A.L.,
H.D.TAUBERT: Progesterone Transportation in Blood.
Obstetr.Gynec., Baltimore, 21, 395 (1963)
- HEARD, R.D.H.,
W.S.BAULD, M.M.HOFFMAN: zitiert nach Diczfalusy
- HECKEL, G.P.,
W.M.ALLEN: Prolongation of Pregnancy in the Rabbit
by Injections of Progesterone.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 35, 131 (1938)
- HEMPEL, R.,
F.NEUMANN: Hemmung der Uteruswirkung von Oxyto-
cin durch wasserlösliche Steroide.
Acta endocrin., K'hvn, 48, 656 - 663
(1965)

- HENATSCH, H.D.: in "Lehrbuch der Physiologie des Menschen", Hrsg. H.U.Rosemann, 28.Aufl., Band II, München, Berlin, 1962
- HENRY, J.S.,
J.S.L.BROWNE: Contractions of Human Uterus during Menstrual Cycle; Effect of Progesterone and Posterior Pituitary Extract upon Motility of Human Uterus.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 45, 927 - 949(1943)
- HEUSGHEM, C.: zitiert nach Diczfalusy
- HISAW, F.L.: A Symposium on Steroid Hormones.
University of Wisconsin Press, 259 (1950)
- HODGKIN, A.L.,
B.KATZ: The Effect of Sodium Ions on the Electrical Activity of the Giant Axon of the Squid.
J.Physiol., London, 108, 37 - 77(1949)
- HODGKIN, A.L.,
A.F.HUXLEY: Currents Carried by Sodium and Potassium Ions through the Membrane of the Giant Axon of Loligo.
J.Physiol., London, 116, 449 - 472(1952a)
- HODGKIN, A.L.,
A.F.HUXLEY: The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo.
J.Physiol., London, 116, 497 - 506(1952b)
- HODGKINSON, C.P.,
und Mitarbeiter zitiert nach Hofhansl
- HOFHANSL, W.,
K.BAUMGARTEN: Die Behandlung des Abortus imminens mit Gestagenen.
Wien.klin.Wschr. 72, 853 - 856 (1960)

- HOOKER, CH.W.,
TH.R.FORBES:
A Bio-Assay for Minute Amounts of Progesterone.
Endocrinology, Springfield, 41, 158 (1947)
- HOOPER, E.C.:
Prolonged Pregnancy in Albino Rat Following Injections of Pregnancy Urine Extract.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y., 31, 1115 (1934)
- HORVATH, B.:
Ovarian Hormones and the Ionic Balance of Uterine Muscle.
Proc.Nat.Acad.Sci., Washington, 40, 515 - 521 (1954)
- HUXLEY, A.F.,
R.STAMPFLI:
Effect of Potassium and Sodium on Resting and Action Potentials of Single Myelinated Nerve Fibres.
J.Physiol., London, 112, 496 - 508 (1951)
- ILLINGWORTH, R.E.,
J.M.ROBSON:
Factors Influencing the Actions of Corpus luteum-Extracts on the Rabbit's Uterus.
J.Physiol., London, 76, 137 - 147 (1932)
- JAISLE, F.,
N.MATISSEK:
Progesteronbehandlung bei drohendem Abort.
Med.Klin. 57, 1224 (1962)
- JUNG, H.:
Über den Einfluß der Östrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus.
Pflügers Arch.Physiol. 263, 427 - 438 (1956a)

- JUNG, H.: Über die Beziehung der Aktionspotentiale des Uterus zur mechanischen Leistung.
Pflügers Arch. Physiol. 263, 419 - 426 (1956b)
- JUNG, H.: Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus.
Zschr. Geburtsh. Gynäk. 142, 51 - 71 (1956c)
- JUNG, H.: Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins.
Arch. Gynäk., München, 190, 194 - 206 (1957)
- JUNG, H.: Die Bedeutung der Na-Leitfähigkeit der Uterusmuskulzelle für den Geburtsbeginn.
Arch. Gynäk., München, 191, 224 - 234 (1958)
- JUNG, H.: Über Ruhepotentiale, Aktionspotentiale und Erregungsbedingungen der Uteruseinzelfaser zur Zeit des Geburtsbeginns.
Pflügers Arch. Physiol. 269, 107 - 113 (1959)
- JUNG, H.: Erregungsphysiologische Regelwirkungen von 17- β -Oestradiol am Myometrium.
Acta endocr., K'hvn, 35, 49 - 58 (1960)
- JUNG, H.: Die Uterusmotilität unter dem Einfluß der Placenta und ihrer Hormone.
Arch. Gynäk., München, 198, 145 - 149 (1963)

- KAMMERHUBER, F.: Über das biologische Verhalten des Uterusmuskels der weißen Maus. Zbl.Gynäk. 56, 1531 (1932)
- KAO, C.Y.: Contents and Distributions of Potassium, Sodium, and Chloride in Uterine Smooth Muscle. Amer.J.Physiol. 201, 717 - 722 (1961)
- KAO, C.Y., R.S.GAMS: Blood Content of Uterus and Isolated Myometrium under Estrogen and Progesterone Domination. Amer.J.Physiol. 201, 714 - 716 (1961)
- KATZ, B.: Depolarization of Sensory Terminals and the Initiation of Impulses in the Muscle Spindle. J.Physiol., London, 111, 261 - 282 (1950)
- KAUFMANN, C.: Über Sexualhormone der Frau. Rückblick und Ausblick. Klin.Wschr. 24, 145 (1958)
- KAUFMANN, C.,
M.WEBER, J.ZANDER: Das Problem der hormonalen Behandlung von drohenden Fehlgeburten. Dtsch.med.Wschr. 84, 347 - 360 (1959)
- KEYE, J.D.: Periodic Variations in Spontaneous Contractions of Uterine Muscle, in Relation to the Oestrus Cycle and Early Pregnancy. Bull.Johns Hopkins Hosp. 34, 60 - 63 (1923)
- KING, J.L.: Influence on the Duration of Gestation of the Pregnancy Urine Extract in the Rat before and after Implantation. Amer.J.Physiol. 122, 455 (1938)

- KLAFTEN, E.: Über Bau und Funktion der durch Follikelhormon erzeugten Gelbkörper. Zschr.Geburtsh. 115, 64 (1937)
- KLEIN, I., K.G. ORBER: Progesteronbestimmungen im Blut mit dem Hooker-Forbes-Test in der Schwangerschaft. Klin.Wschr. 32, 464 (1954)
- KNAUS, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft. Arch.exper.Path.Pharmak., Leipzig, 124, 152 - 184 (1927)
- KNAUS, H.: Zur Ursache des Geburtseintrittes. Münch.med.Wschr. 13, 553 - 556 (1928)
- KNAUS, H.: Zur Physiologie des Corpus luteum. Arch.Gynäk., München, 138, 201 - 216 (1929)
- KNAUS, H.: Zur Frage der Standardisation des Corpus luteum - Extraktes. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 151, 371 - 380 (1930 a)
- KNAUS, H.: Zur Physiologie des Corpus luteum.IV. Arch.Gynäk., München, 141, 394 - 403 (1930 b)
- KNEER, M.: Wirkung des Follikelhormons auf die Funktion der menschlichen Uterusmuskulatur. Arch.Gynäk., München, 170, 483 - 539 (1940)

- KRANTZ, J.C., The Action of Aqueous Corpus luteum-
H.H.BRYANT, C.J.CARR: Extract upon Uterine Activity.
Surg.Gyn.Obstetr. 90, 372 (1950)
- KUMAR, D., In vivo Effects of Intravenous Pro-
A.GOODNO, A.C.BARNES: gesterone Infusion on Human Gravid Ute-
rine Contractility.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 113, 53 (1963)
- KURIYAMA, H.: The Effect of Progesterone and Oxyto-
cin on the Mouse Myometrium.
J.Physiol., London, 159, 26 - 39(1961)
- KURIYAMA, H., A Study of the Parturient Uterus with
A.CSAPO: the Mikroelectrode Technique.
Endocrinology, Springfield, 68,
1010 - 1025 (1961)
- KURZROK, R., The Action of Pituitrin, Estradiol and
H.WIESBADER, Progesterone on the Human Uterus in vivo.
M.G.MULINOS, B.P.WATSON: Endocrinology, Springfield, 21,
335 - 342 (1937)
- LAMBERT: Sur l'Action des Extraits du Corps
Jaune de l'Ovaire.
Compt.rend.Soc.Biol., Paris, 1907
- LAWSON, D.E.M., The Metabolism in vivo of Progesterone-
W.H.PEARLMAN: 7-³H; Its Localisation in the Mammary
Gland, Uterus, and other Tissues of the
Pregnant Rat.
J.Biol.Chem., Baltimore, 239, 3226(1964)
- LUFFE, H.: Über die Behandlung des Abortes mit
hohen Dosen Stilboestrol.
Geburtsh.Frauenhk., Stuttgart, 12,
1124 (1952)

- MOSLER, K.H.: Über den Einfluß von Chinin auf die Dosiswirkungskurve von Acetylcholin am isolierten Uterus der Ratte. Arch.exper.Path.Pharmak., Leipzig, 242, 12 - 16 (1961)
- MOSLER, K.H.: Über das mechanische und elektrische Verhalten der Ring- und Längsmuskelfasern des Uterus der Ratte. Zschr.exper.Med., Berlin, 137, 52 - 60 (1963)
- MOSLER, K.H.: Über die Grundlagen der Uterusphysiologie. Habilitationsschrift an der Universitäts-Frauenklinik, Würzburg, 1965
- MUSSIO-FOURNIER, J.C., A.S.ALBRIEUX, J.MORATO, O.GROSSO: Action Locale de la Progesterone sur la Muqueuse de l'Uterus de la Lapine Infantile. Sa Valeur Possible Comme Test Biologique de la Progesterone. Bull.Acad.méd., Paris, 3, 120 (1938)
- NELSON, W.O., J.J.PFIFNER, H.O.HATERIUS: The Prolongation of Pregnancy by Extracts of Corpus luteum. Amer.J.Physiol. 91, 690 - 695 (1930)
- NEUMANN, F.: Der Einfluß von Gestagenen auf den oxytocin-provozierten Abort beim Kaninchen. Fortschr.Geburtsh.Gynäk., 19, 330 - 335 (1964)
- NEUMANN, F., R.HEMPEL: Hemmung der Uteruswirkung von Oxytocin durch Gestagene. Acta endocr., K'hvn, 48, 645 - 655 (1965)

- NEWTON, W.H.: The Normal Behaviour of the Isolated Uterus of the Guinea-pig, and Its Reaction to Oestrin and Oxytocin. J.Physiol., London, 79, 301 (1933)
- OERTEL, G.W.,
S.P.WEISS, B.EIK-NES: Determination of Progesterone in Human Blood Plasma. J.Clin.Endocr., Springfield, 19, 213 - 218 (1959)
- OVERTON, E.: Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflügers Arch.Physiol. 92, 346 - 386 (1902)
- PEARLMAN, W.H.: Circulating Steroid Hormone Levels in Relation to Steroid Hormone Reproduction. Ciba Foundation, Coll. on Endocr. 11, 233 (1957)
- MC PHAIL, M.K.: The Assay of Progestin. J.Physiol., London, 83, 145 (1934)
- PICKETT, M.T.,
E.C.KYRIAKIDES,
M.J.STERN,
J.F.SOMMERVILLE: Urinary Pregnanetriol Throughout the Menstrual Cycle. Lancet, London, 2, 829 - 831 (1959)
- REIFENSTEIN, E.C.: zitiert nach Hofhansl
- REYNOLDS, S.R.M.: Studies on the Uterus. V. The Influence of the Ovary on the Motility of the Non-Gravid Uterus of the Un-anesthetized Rabbit. Amer.J.Physiol. 97, 706 - 721 (1931 a)

- REYNOLDS, S.R.M.: Studies on the Uterus. VI. The Effect of Oestrin on the Uterine Fistula during Pseudopregnancy.
Amer.J.Physiol. 98, 230 (1931 b)
- REYNOLDS, S.R.M.: The Nature of Uterine Contractility; a Survey of Recent Trends.
Physiol.Rev., Baltimore, 17, 304 (1937)
- REYNOLDS, S.R.M.: Physiology of the Uterus.
P.B.Hoeber, Inc. New York, 2nd Ed., (1949)
- REYNOLDS, S.R.M., G.W.CORNER, W.M.ALLEN: The Effect of Progestin-Containing Extracts of Corpora lutea on Uterine Motility in the Unanesthetized Rabbit with Observations on Pseudopregnancy.
Amer.J.Physiol. 102, 39 - 55 (1932)
- REYNOLDS, S.R.M., M.H.FRIEDMAN: Studies on the Uterus. III. The Activity of the Uterine Fistula in Unanesthetized Rabbits Following Coitus and during Pseudopregnancy.
Amer.J.Physiol. 94, 696 (1930)
- ROBSON, J.M.: Effect of Oestrin on Uterine Reactivity and Its Relation to Experimental Abortion and Parturition.
J.Physiol., London, 84, 121 - 132(1935)
- ROBSON, J.M.: The Action of Progesterone on the Uterus of the Rabbit and Its Antagonism by Oestrone.
J.Physiol., London, 88, 100 - 111(1936)

- ROBSON, J.M.,
R.E.ILLINGWORTH: Pregnancy Changes in the Rabbit's Uterus and Their Relation to Endocrine Activity.
Quart.J.Exper.Physiol., London, 21,
93 - 102 (1931)
- ROBSON, J.M.,
H.O.SCHILD: Response of the Cat's Uterus to Hormones of the Posterior Pituitary Lobe.
J.Physiol., London, 92, 1 (1938)
- ROTCHILD, I.: On the Conversion of Intravenously Administered Progesterone to Pregnenediol in the Human Female.
J.Clin.Endocr., Springfield, 13,
1213 - 1225 (1953)
- SALHANIK, H.A.,
M.W.NOALL, M.X.ZARROW,
L.T.SAMUELS: Isolierung von Progesteron aus menschlichem Endometrium.
Science 115, 708f. (1952)
- SCIPIADES, E.: Effect of Testosterone Injections upon Course of Pregnancy in Unoperated and in Castrated Rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y.,
37, 242 (1937)
- SCHATZMANN, H.J.: Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskeln.
Erg.Physiol. 55, 44 (1964)
- SCHOFIELD, B.M.: The Influence of the Ovarian Hormones on Myometrial Behaviour in the Intact Rabbit.
J.Physiol., London, 129, 289 - 304 (1955)
- SCHWALM, H.,
K.H.MOSLER: Zur Frage der Progesteron-Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit.
Zbl.Gynäk. 87, 596 - 602 (1965)

- SELYE: Textbook of Endocrinology, Acta Endocrinologica, Inc. Montreal, Canada, 1950
- SHORT, R.V.: Progesterone in Blood.
J.Endocr., Oxford, 16, 415 - 425 (1958)
- SIEGMUND, H.: Über die Abhängigkeit der Uterusmuskulatur von den Funktionsphasen des Ovariums.
Arch.Gynäk., München, 140, 573 - 582 (1930 a)
Arch.Gynäk., München, 140, 583 - 599 (1930 b)
- SIEGMUND, H.: Über die Abhängigkeit der Uterusmuskulatur von den Funktionsphasen des Ovariums (Tierexperimentelle Untersuchungen); der Einfluß von Prolan auf die Ovarien und deren Erfolgsorgane.
Arch.Gynäk., München, 142, 702 (1930 c)
- SMITH, O.W., G.S.SMITH, Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnancy.
S.SCHILLER: J.Clin.Endocr., Springfield, 1, 461 (1941)
- SOMMER, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Uterusmuskulatur der Kuh.
Zbl.Gynäk. 56, 1817 (1932)
- SPAZIANI, E.,
C.M.SZEGO: Early Effects of Estradiol and Cortisol on Water and Electrolyte Shifts in the Uterus of the Immature Rat.
Amer.J.Physiol. 197, 355 - 359 (1959)

- SPAZIANI, E.,
C.M.SZEGO: Further Evidence for Mediation by Histamine of Estrogenic Stimulation of the Rat Uterus.
Endocrinology, Springfield, 64, 713 - 723 (1959)
- STRUTHERS, R.A.: zitiert nach Diczfalusy
- SYNDER, F.F.: Prolongation of Pregnancy and Complications of Parturition in the Rabbit following Induction of Ovulation near Term.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 54, 1 (1934)
- SZARKA, A.: Früh-schwangerschaftsähnliches Bild nach Verabreichung großer Follikel- und Gelbkörperhormonmengen.
Gynaecologia, Basel, 122, 338 - 346(1946)
- TELEGDY, G.,
E.ENDRÖCZI, L.HUSZAR: Further Studies on the Corticoid Synthesis of the Plazenta.
Acta physiol.Acad.Sci.hung. 17, 57 - 61 (1960)
- TRAUTWEIN, W.,
K.ZINK: Über Membran- und Aktionspotentiale einzelner Myokardfasern des Kalt- und Warmblüterherzens.
Pflügers Arch.Physiol. 256, 68 - 84(1952)
- TSCHERNE, E.: Sexualhormontherapie.
Verlag Wilhelm Mandrian, Wien, 1949
- VALCOURT, A.J.: zitiert nach Diczfalusy
- VELLE, W.: zitiert nach Diczfalusy

- VENNING, E.H.: Further Studies on the Estimation of Small Amounts of Sodium Pregnanediol Glucuronidate in Urine. J.Biol.Chem., Baltimore, 126, 595 - 603 (1938)
- VILLEMIN: Le Corps Jaune Considéré Comme Glande à Sécrétion Interne de l'Ovaire. Paris, 1908
- WEST, TH.C.,
D.M.JONES, T.A.LOOMIS: Effect of Ovarian Hormones on Contractile Energy of Rat Uterus. Amer.J.Physiol. 172, 541 (1953)
- WESTPHAL, U.: Interaction between Hydrocortisone-4-C¹⁴ or Progesterone-4-C¹⁴ and Serum Albumin as Demonstrated by Ultracentrifugation and Electrophoresis. Endocrinology, Springfield, 57, 456 (1955)
- WIEST, W.G.: Progesterone and 4-Pregnen-20 α -ol-3-one in the Tissues of Pregnant Rats. Endocrinology, Springfield, 65, 825 - 830 (1959)
- WILSON, L.,
R.KURZROK: Studies on Motility of the Human Uterus in vivo; Functional Myometrial Cycle. Endocrinology, Springfield, 23, 79 - 86 (1938)
- WINTERSTEINER, O.,
W.M.ALLEN: Crystalline Progestin. J.Biol.Chem., Baltimore, 107, 321 (1934)
- WOLF, W.: Die Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt durch intravenöse Injektion von Progesteron (Lutocyclin^R i.v.). Münch.med.Wschr. 89, 914 (1942)

- WU, D.H., W.M.ALLEN: Maintenance of Pregnancy in Castrated Rabbits by 17α -Hydroxy-Progesterone Caproate and by Progesterone. Fertility and steril., N.Y., 10, 439 - 460 (1959)
- ZANDER, J.: Die Schwangerschaft. Klinik der inneren Sekretion, Alexis LabHand, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 587 (1957)
- ZANDER, J., T.R.FORBES, Ketopregnene- 20α -ol and Δ^4 -3-Ketopregnene- 20β -ol, Two Naturally Occuring Metabolites of Progesterone; Isolation, Identification, Biologic Activity and Concentration in Human Tissues. J.Clin.Endocr., Springfield, 18, 337 - 353 (1958)
- ZANDER, J., A.M.v.MÜNSTERMANN: Progesteron in menschlichem Blut und Geweben. III. Progesteron in der Plazenta, in der Uterusschleimhaut und im Fruchtwasser. Klin.Wschr. 34, 494 (1956)
- ZANDER, J., H.SIMMER: Die chemische Bestimmung von Progesteron in organischen Substanzen. Klin.Wschr. 23, 24, 529 (1954)
- ZARROW, M.X., G.M.NEHER: Concentration of Progestin in the Serum of the Rabbit during Pregnancy, the Puerperium and Following Castration. Endocrin., Springfield, 56, 1 - 8 (1955)
- ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Verlag Julius Springer, Wien, II.Aufl., 1935

L E B E N S L A U F

Am 20. 8. 1940 wurde ich, Karlheinz Georg Dietl, als zweites Kind des Goldschmiedes Josef Dietl und seiner Ehefrau Margarete, geb. Peschel, in Würzburg geboren.

Von 1946 - 1951 besuchte ich die Volksschule in Margetshöchheim bei Würzburg. Daran anschließend war ich Schüler am Alten Gymnasium in Würzburg. Nach einem einjährigen Besuch einer Privatschule in Dillingen/Donau wechselte ich auf das dortige Gymnasium über. Das Abitur bestand ich im Juli 1961 am Wirsberg-Gymnasium in Würzburg.

Seit dem Wintersemester 1961/62 studierte ich an der Universität Würzburg Medizin und bestand nach dem Wintersemester 1963/64 mein Physikum.

1964 ehelichte ich die Kaufmannstochter Maria Beuning aus Greven in Westfalen.

Vom Wintersemester 1965/66 an studierte ich an der Universität in Münster und legte im Frühjahr 1967 mein Medizinisches Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karlheinz Dietl

OFFSETDRUCK GUGEL

Würzburg, Burkarderstr. 9